

Fernando Pizarro Trigo

LQlab, una solución informática para el análisis y mejora de los tratamientos en radioterapia desde un punto de vista radiobiológico

Departamento
Pediatria, Radiología y Medicina Física

Director/es
Hernández Vitoria, Araceli

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

LQLAB, UNA SOLUCIÓN INFORMÁTICA PARA EL ANÁLISIS Y MEJORA DE LOS TRATAMIENTOS EN RADIOTERAPIA DESDE UN PUNTO DE VISTA RADIOBIOLÓGICO

Autor

Fernando Pizarro Trigo

Director/es

Hernández Vitoria, Araceli

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2015



Universidad
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDRIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA
FÍSICA**

**LQlab, una solución informática para el análisis y mejora de
los tratamientos en radioterapia desde un punto de vista
radiobiológico**

Fernando Pizarro Trigo

TESIS DOCTORAL

Zaragoza, 2015

A quien Escribiere

Haber escrito algo que te deja como un fusil disparado, que aún se sacude y humea, haberte vaciado por entero de vos mismo, pues no sólo has descargado lo que sabes de vos mismo sino también lo que sospechas y supones, así como tus estremecimientos, tus fantasmas, tu vida inconsciente; y haberlo hecho con sostenida fatiga y tensión, con constante cautela, temblores, repentinos descubrimientos y fracasos, haberlo hecho de modo que toda la vida se concentrara en ese punto dado, y advertir que todo ello es como si no existiera si no lo acoge y le da calor un signo humano, una palabra, una presencia; y morir de frío, hablar en el desierto, estar solo noche y día como un muerto.

C. Pavese

Listado de siglas y acrónimos usados en el texto

3D	Tridimensional
3DCRT	Radioterapia conformada tridimensional (del inglés <i>Three-dimensional conformal radio therapy</i>)
DBE	Dosis biológica equivalente
E	Efecto biológico
EQD2	Dosis equivalente biológicamente a la dada con 2 Gy/fracción
ETD	Dosis de tolerancia extrapolada (del inglés <i>Extrapolated tolerance dose</i>)
EUD	Dosis uniforme equivalente (del inglés <i>Equivalent uniform dose</i>)
FS	Fracción de supervivencia
gEUD	Dosis uniforme equivalente generalizada (del inglés <i>generalized equivalent uniform dose</i>)
HDV	Histograma dosis volumen
IGRT	Radioterapia guiada por la imagen (del inglés <i>Image guided radiotherapy</i>)
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada (del inglés <i>Intensity modulated radiotherapy</i>).
LKB model	Modelo Lyman-Kutcher Burman
LQ model	Modelo cuadrático lineal (del inglés <i>Lineal quadratic model</i>)
LQlab	Aplicación desarrollada en este trabajo basada en el modelo cuadrático lineal
MLC	Colimador multilámina (del inglés <i>Multi leaf collimator</i>).
MLD	Dosis media pulmonar (del inglés <i>Mean lung dose</i>)
NTCP	Probabilidad de complicaciones en el tejido normal (del inglés <i>Normal tissue complication probability</i>)
OAR	Órgano de riesgo (del inglés <i>Organ at risk</i>)
PSC ó P+	Probabilidad de control tumoral sin complicaciones
PTV	Volumen blanco de planificación (del inglés <i>Planning target volumen</i>)

RT	Radioterapia
SBRT	Radioterapia estereotáctica del cuerpo (del inglés <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)
SPT	Sistema de planificación de tratamientos
SUF	Subunidad funcional de un tejido
TC	Tomografía computarizada
TCP	Probabilidad de control tumoral (del inglés <i>Tumor control probability</i>)
TD50	Dosis absorbida para la que la probabilidad de complicaciones es del 50% (del inglés <i>Tolerance dose at 50% NTCP</i>)
VMAT	Arco terapia volumétrica de intensidad modulada (del inglés <i>Volumetric modulated arc therapy</i>).
V _x	Volumen que recibe al menos una dosis de x Gy

FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura i-1	Fracción de supervivencia de un tumor y un tejido normal según el modelo LQ (Tumor: $\alpha=0.35 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0.035 \text{ Gy}^{-2}$) ($\alpha/\beta=10$. Tejido normal: $\alpha=0.15 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$
Figura I.1	Selección de cálculo de la DBE en la ventana principal de la aplicación LQlab.
Figura I.2	Cálculo de la DBE objetivo para el ejercicio 3.1.
Figura I.3	Esquema de fraccionamiento con isoeffecto para tumor para una dosis por sesión de 1.5 Gy.
Figura I.4	El cálculo muestra que si se irradian 10 sesiones a 1.5 Gy, para alcanzar isoeffecto en el tumor con respecto al esquema de fraccionamiento prescrito, habría que irradiar las últimas 15 sesiones con una dosis de 1.98 Gy/sesión.
Figura I.5	Cálculo de la DBE objetivo para el ejercicio 3.2.
Figura I.6	Cálculo del número de fracciones que produce isoeffecto en el tumor con respecto al esquema prescrito con una dosis por sesión de 4 Gy
Figura I.7	Esquema de fraccionamiento para completar el tratamiento con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito. La DBE objetivo se consigue si, tras 3 sesiones de 4 Gy, se continúa irradiando con 1.67 Gy las siguientes 20 sesiones.
Figura I.8	Esquema de fraccionamiento para realizar el tratamiento con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito (30 Gy/10x3 Gy) con una fracción menos (9 sesiones).
Figura I.9	DBE objetivo para próstata y complicación para recto con un esquema estándar.
Figura I.10	Esquema de fraccionamiento para realizar un tratamiento hipofraccionado con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito (OAR= recto). Con 2.56 Gy/sesión se logra una reducción del 3.9 % en la DBE del recto.
Figura I.11	Esquema de fraccionamiento para realizar un tratamiento hipofraccionado con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito (OAR= vejiga). Con 2.56 Gy/sesión se logra una reducción del 6.1 % en la DBE de la vejiga.
Figura I.12	Hipofraccionamiento para tumor de célula escamosa que produce un aumento en complicación aguda (mucositis) del 13.4%.
Figura I.13	Compensación de una interrupción de 5 sesiones añadiendo 2 sesiones extras manteniendo la dosis por sesión.
Figura I.14	Compensación de una interrupción de 5 sesiones sin añadir sesiones extras, pero cambiando el fraccionamiento de las sesiones que restan a 2.12Gy/sesión.
Figura I.15	Compensación de una interrupción de 5 sesiones añadiendo 2 sesiones extras para alcanzar isoeffecto en tumor provoca un aumento

	de la toxicidad en OAR del 7.9% en unidades de DBE.
Figura I.16	La compensación ideal para alcanzar isoeffecto en OAR consiste en no añadir sesiones extras tras una interrupción, pero la efectividad para tumor cae un 5.1%.
Figura I.17	Solución de compromiso para acercarnos a la efectividad original del tumor, con toxicidad tolerable para OAR: aumentar a 2.12Gy/sesión para el resto de sesiones sin añadir ninguna extra. Este “ajuste fino” se consigue si se selecciona isoeffecto para OAR en el modo de compensación.
Figura II.1	Solapamiento de campos en la reirradiación del caso clínico 1.
Figura II.2	Representación gráfica del HDV Equivalente (rojo) para el Caso Clínico 1.
Figura II.3	Representación gráfica del HDV Equivalente (rojo) del Caso Clínico 2.
Figura II.4	Efecto del fraccionamiento en función de los valores del cociente α/β .
Figura II.5	Separación entre HDV equivalentes para diferentes dosis por sesión para α/β pequeño.
Figura II.6	Separación entre HDV equivalentes para diferentes dosis por sesión para α/β grandes.
Figura II.7	HDV de dosis física e HDV equivalentes según las ecuaciones II.1 y II.5.
Figura II.8	HDV de dosis física e HDV equivalentes según ecuaciones II.1 y II.5.
Figura II.9	HDV de dosis física y su equivalente según ecuación II.7 para médula.
Figura II.10	HDV de dosis física y su equivalente según ecuación II.7 para pulmón.
Figura II.11	HDV equivalentes transformados según las ecuaciones II.1 y II.7 para pulmón y fraccionamiento alto.
Figura II.12	Ventana de representación gráfica de HDV equivalentes y cálculo de la $gEUD_{2Gy}$ pulsando sobre el botón que lo indica.
Figura III.1	TCP(pulmón) frente a $(\alpha/\beta)_{MÁX}$, usando los Modelos $\alpha/\beta \neq \text{constante}$ ($\alpha/\beta \neq K$) y $\alpha/\beta = \text{constante}$ ($\alpha/\beta = K$) . $\sigma_\beta = 0.033 \text{Gy}^{-2}$.
Figura III.2	TCP(próstata) frente a $(\alpha/\beta)_{MÁX}$, usando los Modelos $\alpha/\beta \neq \text{constante}$ ($\alpha/\beta \neq K$) y $\alpha/\beta = \text{constante}$ ($\alpha/\beta = K$) . $\sigma_\beta = 0.028 \text{Gy}^{-2}$.
Figura III.3	TCP(pulmón) frente a σ_β , usando el Modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. $(\alpha/\beta)_{MÁX} = 23 \text{Gy}$.
Figura III.4	TCP(próstata) frente a σ_β , usando el Modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. $(\alpha/\beta)_{MÁX} = 6.0 \text{Gy}$.
Figura III.5	Influencia de σ_β en la TCP para diferentes dosis por sesión. Para un PTV de un tratamiento de próstata se cumple que a mayor dosis por sesión, mayor influencia.
Figura III.6	Disminución de la pendiente de la curva dosis-respuesta con la variación entre pacientes del parámetro β .
Figura AIII.1.1	Pasos del proceso de cálculo de la TCP en la aplicación LQlab.
Figura AIII.1.2	Distribución de dosis y estructuras sobre el maniquí Benchmark utilizado para la comprobación de los modelos radiobiológicos.

Figura AIII.1.3	Resultado del cálculo de la TCP para la aplicación LQ_LAB, según los parámetros radiobiológicos de la estructura PTV_RECTANGLE definidos en la aceptación.
Figura AIII.1.4	Resultado del cálculo de la TCP para la aplicación LQ_LAB, según los parámetros radiobiológicos para la estructura RECTANGLE1 definidos en la aceptación.
Figura AIII.2.1	Distribución uniforme de los 2000 primeros números aleatorios en el intervalo unidad.
Figura AIII.3.1	Parametrización de la función $\Gamma(x)$, para $x \in [1,2]$
Figura AIII.3.2	Parametrización de la ecuación AIII.3.5
Figura AIII.3.3	Formas de la distribución de Weibull para α y β , según los parámetros calculados para próstata y pulmón.
Figura AIII.3.4	Distribución de frecuencias de los valores α/β calculados para próstata y pulmón. La barra indica aquellos que cumplen las restricciones impuestas.
Figura AIII.4.1	Distribución de frecuencias de α para próstata usando una distribución Log-normal y una distribución de Weibull.
Figura AIII.4.2	Distribución de frecuencias de β para próstata usando una distribución Log-normal y una distribución de Weibull
Figura AIII.4.3	Distribución de frecuencias de α para pulmón usando una distribución Log-normal y una de Weibull.
Figura AIII.4.4	Distribución de frecuencias de β para pulmón usando una distribución Log-normal y una de Weibull.
Figura AIII.4.5	Distribución de frecuencias de α para médula usando una distribución Log-normal y una de Weibull.
Figura AIII.4.6	Distribución de frecuencias de β para médula usando una distribución Log-normal.
Figura IV.1	HDV utilizados en el maniquí de referencia.
Figura AIV.1	Ventana principal de la aplicación LQlab
Figura AIV.2	Modelos NTCP en la aplicación LQlab
Figura AIV.3	Pantalla del modelo LKB en la aplicación LQlab
Figura AIV.4	Pantalla del modelo Poisson-LQ en la aplicación LQlab
Figura V.1	Curvas dosis-respuesta para dos estructuras del maniquí de referencia utilizado en el informe 166 de la AAPM.
Figura V.2	NTCP para neumonitis de dos HDV con idéntico valor de dosis máxima y diferencia en dosis media de 2 Gy.
Figura V.3	NTCP para dos HDV con idéntica dosis media y diferencia de 4 Gy en la dosis máxima.
Figura V.4	NTCP para dos HDV de médula con iguales volúmenes irradiados a dosis altas (>45 Gy) pero con una diferencia en dosis media de 18 Gy.

Figura V.5	NTCP para dos HDV de médula con idéntica dosis media y diferente valor para volúmenes irradiados a dosis altas.
Figura V.6	Selección del botón Curvas Dosis-Respuesta en la ventana principal de la aplicación LQlab.
Figura V.7	Selección de curvas a representar: TCP, NTCP o ambas.
Figura V.8	Ventana de generación de datos gráficos de la curva TCP.
Figura V.9	Pantalla de la aplicación LQlab tras el cálculo de la TCP.
Figura V.10	Ventana de cálculo de los puntos de la curva NTCP.
Figura V.11	Pantalla de la aplicación LQlab para acceder a la zona de representación gráfica de TCP y NTCP.
Figura V.12	Gráficas dosis-respuesta. Resultado final del proceso de cálculo en LQlab.
Figura V.13	Selección de la optimización en la ventana principal de LQlab.
Figura V.14	Formulario de optimización. Se señalan los botones para importar los HDV para CTV y OAR necesarios para el cálculo.
Figura V.15	Selección de los parámetros radiobiológicos para tumor y para OAR.
Figura V.16	Resultado inicial del proceso de optimización. Se resalta en color verde el resultado óptimo.
Figura V.17	Resultados de optimización considerando el efecto del tiempo total de tratamiento.
Figura V.18	Resultados de la optimización con contribución de la gEUD.
Figura V.19	Optimización para un tratamiento de próstata.
Figura V.20	Optimización del ejemplo de la figura V.19 partiendo de una dosis por sesión mínima de 2 Gy.
Figura V.21	Contribución de la gEUD en la optimización del plan de tratamiento del ejemplo de la figura V.19.
Figura V.22	Contribución de la gEUD a la optimización del plan de tratamiento del ejemplo anterior iniciado el análisis en una dosis por sesión de 2 Gy.
Figura V.23	Optimización para un plan de tratamiento de mama.
Figura V.24	Contribución de la gEUD en la optimización del plan de tratamiento de mama.

TABLAS

Tabla II.1	Valores calculados de gEUD en función del método utilizado para la transformación del HDV.
Tabla III.1	TCP de un tumor de pulmón (Adenocarcinoma). <u>Parámetros Radiobiológicos</u> : $\alpha=0.45 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0.038 \text{ Gy}^{-2}$, $\sigma_{\alpha}=0.32 \text{ Gy}^{-1}$, $\sigma_{\beta}=0.033 \text{ Gy}^{-2}$, $\rho=10^7 \text{ cél./cm}^3$, $T_p=5 \text{ días}$, $T_k=12 \text{ días}$ (Terry and Peters, 1992) <u>Esquema de irradiación</u> : 50 Gy a 2 Gy por sesión, cinco sesiones por semana, $T_{\text{tot}}=35 \text{ días}$.
Tabla III.2	TCP de un tumor de próstata (Adenocarcinoma). <u>Parámetros</u>

Radiobiológicos:

$\alpha=0.31 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0.103 \text{ Gy}^{-2}$, $\sigma_{\alpha}=0.27 \text{ Gy}^{-1}$, $\sigma_{\beta}=0.028 \text{ Gy}^{-2}$,
 $\rho=10^8 \text{ cél./cm}^3$ $T_p=30 \text{ días}$, $T_k=12 \text{ días}$. [Brenner and Hall,1999].

Esquema de irradiación: 7400 cGy a 200 cGy por sesión, cinco sesiones por semana, $T_{tot}=52 \text{ días}$.

Tabla AIII.1.1	Detalles de las estructuras definidas sobre el maniquí de referencia.
Tabla AIII.1.2	Valores de los parámetros utilizados para el cálculo de la TCP para las estructuras indicadas.
Tabla AIII.1.3	Resultados del cálculo de la TCP para las estructuras seleccionadas según diferentes modelos de cálculo utilizados por diferentes sistemas de planificación.
Tabla AIII.3.1	Resultados del ajuste de los coeficientes de la distribución de Weibull para adenocarcinoma de pulmón y próstata.
Tabla AIII.4.1	Valores medios y dispersiones de α y β según las distribuciones Log-normal y Weibull para adenocarcinoma de próstata.
Tabla AIII.4.2	Valores medios y dispersiones de α y β según las distribuciones Log-normal y Weibull para adenocarcinoma de pulmón.
Tabla AIII.4.3	Valores medios y dispersiones de α y β según las distribuciones Log-normal y Weibull para médula.
Tabla IV.1	Parámetros utilizados para el cálculo de la NTCP para las diferentes estructuras seleccionadas.
Tabla IV.2	Valores de la NTCP calculados por diferentes programas y modelos
Tabla IV.3	Comparativa de cálculos de la NTCP en función del método utilizado para la transformación de los HDV. 1Método Pizarro y Hernández. 2Método de Wheldon.
Tabla V.1	Esquema del proceso seguido en búsqueda del esquema óptimo.

ÍNDICE

Introducción	i
La radioterapia en el tratamiento del cáncer	i
Modelo radiobiológico lineal cuadrático	ii
Situación actual	v
Objetivos	vi
I Dosis Biológica Equivalente	1
I.1 Introducción. Breve historia de la Dosis Biológica Equivalente	1
I.2 Método. Cálculo de la DBE y comparación de diferentes esquemas de tratamiento.	2
I.3 Aplicaciones: Casos prácticos con LQlab	3
I.3.1 Caso en el que se produce una infradosificación	3
I.3.2 Caso en el que se produce una sobredosificación	6
I.3.3 Reducción en el número de sesiones	8
I.3.4 Esquemas hipofraccionados	9
I.3.5 Interrupción de tratamiento	11
I.4 Conclusiones	15
Anexo I Mapa del proceso del cálculo de compensaciones	16
II Histogramas Equivalentes	17
II.1 Introducción	17
II.2 Método de cálculo de los histogramas equivalentes	17
II.2.1 Aplicaciones del método de cálculo a casos clínicos	18
II.2.2 Limitaciones del método de cálculo del histograma equivalente	22
II.3 Nuevo método de cálculo del histograma equivalente	23
II.3.1 Aplicaciones clínicas del nuevo método de cálculo	24
II.4 Dosis Uniforme Equivalente generalizada (gEUD)	25
II.5 Cálculo de los histogramas equivalentes y de gEUD en la aplicación LQlab	27
II.6 Conclusiones	28

III Estudio de la probabilidad de control tumoral en radioterapia fraccionada. Introducción del parámetro σ_β	29
III.1 Introducción	29
III.2 Material y métodos	30
III.3 Resultados y discusión	32
III.4 Conclusiones	37
Anexo III.1.A Proceso para calcular valores de TCP con la aplicación LQlab	38
Anexo III.1.B Proceso de aceptación del módulo de cálculo de TCP para LQlab	38
Anexo III.2 Generación de números pseudoaleatorios	44
Anexo III.3 Uso de la distribución de Weibull para calcular distribuciones para los parámetros α y β .	46
Anexo III.4.A Uso de la distribución Log-Normal para calcular distribuciones para los parámetros α y β .	50
Anexo III.4.B Comparación de resultados usando la distribución de Weibull y la distribución Log-Normal.	51
 IV Estudio de la probabilidad de complicación en tejidos sanos	 55
IV.1 Introducción	55
IV.2 Método	55
IV.2.1 El modelo LKB	55
IV.2.2 El modelo de la serialidad relativa (modelo Poisson-LQ)	56
IV.3 Resultados y Discusión	58
IV.3.1 Dificultad de comparación entre los dos modelos	59
IV.3.2 Influencia del modo de transformación del HDV a su equivalente en el cálculo de la NTCP	60
IV.4 Conclusiones	61
Anexo IV Proceso de cálculo de la NTCP en la aplicación LQlab	62
 V. Curvas Dosis-Respuesta. Optimización	 64
V.1 Introducción	64
V.2 Características de las curvas dosis-respuesta	64
V.3 Representación gráfica con LQlab	68

V.4 Optimización	71
V.4.1 El proceso de Optimización	72
V.4.2 Optimización en LQlab	74
V.5 Conclusiones	82
Anexo V Mapa del proceso de cálculo de las curvas dosis-respuesta	84
VI. Conclusiones	85
VI.1 Perspectivas futuras	86
Referencias	88

INTRODUCCIÓN

La radioterapia en el tratamiento del cáncer

Las tres opciones principales de tratamiento del cáncer son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia (RT). Se estima que más de la mitad de los pacientes reciben RT durante su tratamiento (Delaney y cols., 2005).

La meta fundamental de cualquier tratamiento de cáncer curativo es detener la reproducción de las células tumorales extirpándolas, matándolas o esterilizándolas. Con un tratamiento de RT lo que se busca es disminuir el número de células clonógenas de modo que pierdan su capacidad proliferativa tras la irradiación. Cuando, después de la irradiación, una célula conserva de modo indefinido su capacidad proliferativa inicial decimos que ha sobrevivido a la irradiación. Si la pierde, aunque conserve otras funciones, decimos que ha sido destruida. Cuando un tumor vuelve a crecer después de un tratamiento de RT es porque algunas células clonogénicas neoplásicas no han muerto. Las células clonogénicas pueden constituir sólo una pequeña proporción del número total de células de un tumor.

En los inicios de la RT, al planificar los tratamientos radioterápicos, se consideraba que el paciente era un volumen homogéneo que contenía el blanco a irradiar y, al no disponer de información anatómica individual del paciente, los márgenes de ampliación de los haces de radiación respecto al volumen a tratar eran grandes para asegurarse de que quedaba bien irradiado. Esto empezó a cambiar al disponer de la tomografía computarizada (TC) que da información sobre la densidad electrónica de los diferentes tejidos del paciente. Con esta tecnología, en los años 80 se empezaron a hacer planificaciones de tratamientos radioterápicos en tres dimensiones (3D). Con la información anatómica disponible se pudieron usar haces de radiación con una forma específica adaptada a la forma del volumen a tratar y evitar los órganos de riesgo (OAR) próximos a él. Estos tratamientos recibieron el nombre de radioterapia conformada (3DCRT). La conformación de los haces fue más eficiente con la introducción de los colimadores multilámina (MLC) en los tratamientos con RX.

Conforme se fue avanzando hacia una mejor delimitación de los volúmenes a tratar y de los OAR se pudo lograr la disminución de la toxicidad del tejido sano lo que permitió pensar en utilizar dosis absorbidas mayores en el tumor para aumentar su posibilidad de curación.

Otros pasos posteriores han sido la introducción de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), usando una modulación de la fluencia de los haces de radiación, de forma que no fuera uniforme, para lograr distribuciones de dosis complejas, o la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) en la que los haces de radiación giran alrededor del paciente de modo que se modula la intensidad del haz mediante el movimiento de láminas, el cambio de tasa de dosis y el giro del brazo del acelerador, pudiendo ocurrir todo ello de manera simultánea. Otra forma reciente de RT es la estereotáctica, que es una forma de radioterapia sumamente precisa, inicialmente desarrollada para tratar tumores pequeños y anomalías funcionales del cerebro. Los principios de este tipo de RT, la irradiación de alta precisión con un margen de error de solamente uno o dos milímetros, están siendo usados en la actualidad para el tratamiento de tumores del cuerpo, en un procedimiento llamado radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT).

En todas estas tecnologías, un desarrollo indispensable que ha permitido su puesta en marcha ha sido el de las técnicas avanzadas de imagen para guiar los tratamientos dando lugar a lo que se conoce como RT guiada por imagen (IGRT). Del mismo modo, el

desarrollo de sistemas de planificación de RT (SPT), que permitieran simular, previamente al tratamiento, el depósito de dosis absorbida que se produce en cada uno de los órganos del paciente, ha sido indispensable para realizar estos tipos de tratamiento.

La terminología a usar para describir los volúmenes relevantes en la planificación del tratamiento, en el caso de radioterapia externa con haces de fotones, que es el que nos ocupa en este trabajo, como por ejemplo el volumen blanco de planificación (PTV) ha sido el tema de los informes 50, 62 y 83 de la ICRU (ICRU 1993, 1999 y 2010)

La distribución de dosis absorbida en un volumen del paciente se puede visualizar en un SPT como curvas de isodosis, tanto en planos transversales, sagitales como coronales. La gran cantidad de datos que es preciso analizar para interpretarlas ha hecho buscar otras formas más sencillas de presentarla, como son los histogramas dosis-volumen (HDV) que pueden ser de dos tipos, diferencial y acumulativo. El primero es una curva que indica la cantidad de volumen que recibe un determinado valor de dosis absorbida. El primer paso es calcular el volumen que tiene un órgano o un tumor a partir de los contornos dibujados de ellos en los diferentes cortes axiales de sus imágenes de TC. Después, se divide dicho volumen en pequeños elementos de volumen (voxels), de modo que se considera que la dosis dentro de cada uno de ellos es uniforme. La dosis se divide en un número determinado de pequeños intervalos iguales, llamados *bin* en la terminología inglesa, y se determinan los valores de dosis de cada voxel para ver a qué valor de *bin* pertenece cada uno. De esta forma se puede representar en una curva cuantos voxels reciben un valor de dosis particular. Cuanto menor es el valor de *bin* mejor definida está la curva. El volumen se puede expresar en unidades de volumen directamente o en porcentaje respecto al total del órgano considerado.

Otra forma de representar el histograma dosis-volumen es mediante un gráfico que muestre el volumen que recibe una dosis mayor o igual a un determinado valor de dosis absorbida, de forma que la cantidad de voxels del primer *bin* indica la cantidad de voxels del volumen total del órgano considerado. Estos histogramas reciben el nombre de HDV acumulativos, y se pueden calcular a partir de los HDV diferenciales, sumando a la cantidad de voxels de cada *bin* del HDV diferencial la cantidad de voxels que tienen los restantes *bins* con dosis superior.

Los HDV permiten comprobar la uniformidad de la dosis absorbida en el volumen tumoral, viendo si existen sobre o subdosificaciones en él o si cumplen los criterios establecidos de limitación de dosis absorbida en los OAR pero no muestran información espacial de las zonas que corresponden a los distintos valores de dosis. Para tratar de paliar este inconveniente, se ha propuesto alguna forma de incorporar esta información a los HDV (Zhao y cols. 2010) pero este método no se ha extendido en la práctica.

Modelo radiobiológico lineal cuadrático (LQ)

Para mejorar la efectividad de un tratamiento de RT, el oncólogo radioterápico puede elegir un número de parámetros del tratamiento, como, por ejemplo, la técnica empleada, el tipo de radiación y su energía, la dosis total, la dosis por fracción, el número de fracciones, el tiempo total de tratamiento y el uso de otros tratamientos adyuvantes.

El papel de los factores relacionados con el tiempo puede ser más o menos importante según el tejido irradiado y el tipo de efecto considerado que se produce en él. Cuando dos tejidos reciben la misma dosis absorbida, el fraccionamiento y la duración del tratamiento pueden provocar un efecto diferencial, es decir, una modificación relativamente más importante para uno de los tejidos que para el otro. Este efecto

diferencial es muy importante en RT porque permite reducir las consecuencias de la irradiación en los tejidos sanos. El fraccionamiento de la irradiación en varias sesiones en vez de en una única, permite una reparación parcial de las lesiones producidas en cada sesión de tratamiento y provoca una protección relativa de las células que pueden tolerar una acumulación importante de esas lesiones y repararlas de forma eficaz. El alargamiento del tiempo total de irradiación permite que las células que sobreviven se multipliquen y favorece a los tejidos cuya proliferación es más rápida.

Los modelos radiobiológicos pueden ayudar a tomar una decisión sobre el fraccionamiento del tratamiento de RT a elegir para que éste consiga mejor los resultados buscados.

Las curvas de supervivencia celular son una representación gráfica de la fracción de supervivencia tras la irradiación en función de la dosis absorbida. Se suelen representar en una escala logarítmica. El modelo lineal cuadrático (LQ) proporciona una descripción adecuada de la supervivencia celular frente a la radiación ionizante en el rango de las dosis absorbidas de interés usadas en RT cuando las dosis por fracción están comprendidas en un rango entre 1 y unos 10Gy (Fowler, 1988), (Li y cols., 2012). No hay unanimidad en el valor del límite superior de dosis por fracción para el que es aplicable el modelo. Algunos autores señalan un valor inferior de 6 Gy (Joiner, 2015) mientras que otros señalan un valor de hasta 20 Gy (Brown y cols., 2014). Si la dosis por fracción es inferior a 1 Gy podría darse el fenómeno de la hipersensibilidad a bajas dosis y el modelo no funcionar correctamente y a dosis por fracción mayores la forma de la curva de respuesta a la radiación varía y el modelo deja de ser correcto (Steel, 2007). Para las dosis por fracción usuales, el modelo permite predecir el efecto del fraccionamiento usado en el tratamiento radioterápico tanto en los tejidos tumorales como en los normales.

La figura i.1 muestra unas curvas típicas de la fracción de supervivencia (FS) para un tumor y un tejido normal, en respuesta a una única irradiación de las células con RX o electrones, y considerando que no existe reparación celular antes de medir la fracción de supervivencia (Metcalf y cols., 2007).

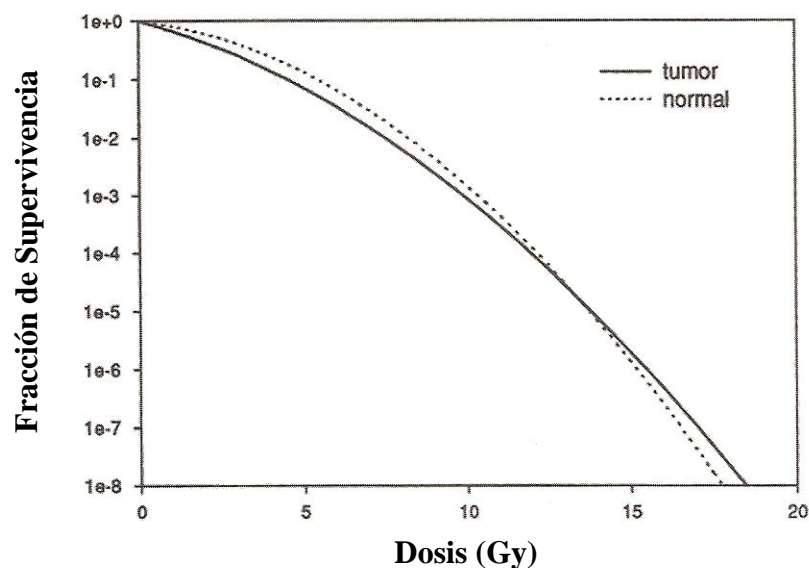


Fig.i.1. Fracción de supervivencia de un tumor y un tejido normal según el modelo LQ (Tumor: $\alpha=0.35 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0.035 \text{ Gy}^{-2}$) ($\alpha/\beta=10$. Tejido normal: $\alpha=0.15 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$,

Según este modelo, la fracción de la supervivencia celular (FS), tras una irradiación con una dosis d , se puede describir por dos parámetros α y β de modo que

$$FS = \exp(-\alpha \cdot d - \beta \cdot d^2) \quad (i.1)$$

En esta expresión aparece un término proporcional a la dosis y otro proporcional al cuadrado de la dosis. Esta componente cuadrática va adquiriendo mayor importancia conforme va aumentando el valor de la dosis absorbida.

Entre los diversos modelos existentes, éste es el más aceptado actualmente. Los coeficientes de ajuste de la ecuación anterior, α y β , se expresan en términos de Gy^{-1} y Gy^{-2} respectivamente, de modo que el cociente α/β tiene dimensiones de dosis absorbida (Gy). Se observa en la figura i-1 que la curva del tumor tiene mayor pendiente inicial que el tejido normal, pero conforme aumenta la dosis, la supervivencia del tejido normal decrece más rápidamente. Esto se debe a que, en este ejemplo, el tumor tiene un valor mayor de α pero el tejido normal un mayor valor de β .

El cruce de estas curvas es típico y significa que pequeñas dosis únicas tienen mayor efecto en los tumores que en el tejido normal pero grandes dosis únicas dañan más a los tejidos normales que a los tumores.

Se suele definir el cociente α/β en este modelo como la dosis de radiación necesaria para igualar el efecto sobre la supervivencia celular de los mecanismos de lesión letal y acumulación de lesiones no letales. El valor de dosis para el que la contribución de ambos términos, lineal y cuadrático, se igualan es $\alpha \cdot d = \beta \cdot d^2$ y, por lo tanto, $d = \alpha/\beta$.

Lo que ocurre es que los tejidos con alta tasa de división, como muchos tumores, presentan valores de α/β altos, mientras que los que tiene baja tasa de división, como algunos tumores y muchos tejidos normales, tienen el cociente α/β bajo.

Los tumores son considerados tejidos que responden de forma temprana o rápida a la radiación porque lo hacen en un tiempo corto, mientras que los tejidos normales son, en la mayor parte de los casos, de respuesta tardía, es decir, muestran los efectos de la radiación tras un tiempo largo (tal vez varios meses). Sin embargo, algunos tejidos como la piel y mucosas son de respuesta rápida.

Los tejidos con valor de α/β grande presentan una gran pendiente inicial de la curva de supervivencia. Los órganos con tejidos de respuesta lenta tienen valores bajos del cociente α/β , comprendidos entre 1 y 5, por ejemplo esto ocurre en el caso de pulmón, riñón, vejiga o médula espinal. De modo contrario, los órganos con tejidos de respuesta rápida tienen valores altos del cociente α/β , comprendidos entre 9 y 12, por ejemplo esto ocurre en el caso de la piel, el intestino o los testículos y en la mayoría de los tumores. Para algunos tejidos normales α/β es más bajo, por ejemplo para la médula espinal.

El hecho de que con pequeñas dosis únicas se consiga que el daño en el tumor sea mayor que en el tejido normal pero grandes dosis únicas dañen más los tejidos normales es la razón por la que la RT se aplica normalmente en fracciones. Si se dan múltiples pequeñas fracciones de unos 2 Gy, con tiempo suficiente de reparación entre las fracciones en vez de una única sesión de tratamiento, la forma de la curva de supervivencia para cada fracción se parece a la forma de curva de supervivencia entre 0 y 2 Gy. Así, el término cuadrático en la curva de supervivencia no tiene un gran efecto y el efecto acumulativo de múltiples fracciones es mayor para los tumores que para los tejidos normales.

Así pues, cuando se irradian conjuntamente un tumor maligno (proliferativo) y un tejido normal de respuesta lenta, el efecto de la radiación si se administra a bajas dosis (≈ 2 Gy) es mayor sobre el tumor que sobre el tejido normal. Aunque la diferencia es pequeña se produce una amplificación de la misma al aplicar el tratamiento de RT de forma fraccionada. Esto hace que sea posible tratar de forma efectiva un tumor sin producir un daño excesivo sobre los tejidos normales.

Si la dosis por fracción es d Gy y se dan n fracciones, la fracción de supervivencia es el producto de la supervivencia tras cada fracción

$$FS = [\exp(-\alpha \cdot d - \beta \cdot d^2)]^n = \exp(-n \cdot d(\alpha + \beta \cdot d)) \quad (i.2)$$

Para cualquier valor de dosis total $n \cdot d$, la muerte celular aumenta conforme d crece, ya que el término cuadrático tiene más efecto (al ser $n \cdot d$ constante $\beta \cdot d$ crece al aumentar d).

Situación actual

Como hemos visto, a la hora de comparar entre sí distintas planificaciones de tratamiento, el uso de los HDV acumulativos es el método usual pero, al tener en cuenta sólo la dosis “física”, es decir, no tener en cuenta los factores biológicos que intervienen, hay que buscar otras formas más completas de comparación de planes de tratamiento que contengan, en lo posible, la información biológica buscada.

Los avances tecnológicos mencionados han servido, principalmente, para poder aumentar la dosis prescrita en el tumor pero sin tener en cuenta individualmente al paciente (Nahum y Uzan, 2012). Los protocolos actuales siguen siendo muy estrictos, en general. Sin embargo, lo mejor sería usar una optimización del tratamiento usando criterios radiobiológicos y modelos, es decir, basados en la probabilidad de control tumoral y en la de producir daños en los tejidos normales. Hay que tender a que los criterios actuales para juzgar la bondad de un tratamiento sean reemplazados por índices biológicos que reflejen mejor las metas de la RT (Ling y Li, 2005, Nahum y Uzan, 2012). Los modelos radiobiológicos constituyen una herramienta fundamental para intentar cuantificar la respuesta individual de un paciente a la distribución de dosis asociada a su tratamiento y, para elaborarlos, deben conocerse bien los efectos que causa la radiación ionizante a nivel celular. Dichos modelos permiten comparar tratamientos alternativos y cuantificar la probabilidad de lograr controlar un tumor (TCP) así como la probabilidad de aparición de complicaciones en los OAR próximos a él (NTCP).

Las razones por las que estos índices mencionados no son aún de uso extendido en la optimización de tratamientos es la incertidumbre existente en los parámetros biológicos de los distintos tejidos aunque el volumen de datos disponibles ha ido en aumento y su uso va creciendo.

Existen varios programas comerciales implantados en algunos SPT que permiten realizar evaluaciones de planes empleando modelos biológicos (Mónaco®, Pinnacle® y Eclipse (Li y cols, 2012)). Aparte de estos programas existen otros no integrados en SPT que también se pueden usar para la evaluación utilizando índices radiobiológicos, como, por ejemplo, BIOPLAN (Sánchez-Nieto and Nahum, 2000), BioSuite (Uzan and Nahum, 2012) y Albireo Target Cygnus X1 (Macías y Wals, 2008). Todos ellos grandes programas, pero ninguno que respondiese de manera concreta a las necesidades clínicas

y prácticas que desde el Servicio de RT de nuestro Hospital se requerían. Estos requerimientos sólo se pueden satisfacer con la versatilidad que se puede obtener creando un programa propio, que tenga en cuenta la gran variación de modos de cálculo de dichos índices así como la influencia en los resultados del modo de cálculo de los HDV equivalentes, a partir del modelo LQ, como se verá en el desarrollo de la tesis.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo consiste en el desarrollo de una aplicación informática que, junto a las herramientas físicas con las que cuentan los SPTs, ayude a la toma de decisiones clínicas en cuanto a la aceptación o rechazo de planificaciones basándose en índices radiobiológicos correspondientes a cada paciente a tratar en vez de usar sólo distribuciones físicas de dosis absorbidas o sus HDV asociados.

Un paso previo será la transformación del HDV de un esquema de fraccionamiento no estándar en otro HDV equivalente con otro fraccionamiento para el que las tolerancias de los órganos de riesgo están establecidas. Para ello, un objetivo adicional ha sido buscar un nuevo método de transformación que, a diferencia de los existentes, conduzca a resultados más acordes con lo que sucede en la realidad, que tenga en cuenta la diferente dosis por fracción de cada vóxel, tanto en el esquema de fraccionamiento prescrito como en el usado de referencia para calcular el HDV equivalente. De este modo, una vez calculado el HDV equivalente será posible seguir la métrica habitualmente utilizada por los oncólogos radioterapéuticos desde la publicación del documento de Emami y col. (Emami y col., 1991).

Otro de los objetivos es calcular la TCP, la NTCP y la DBE, así como estudiar la influencia de introducir una distribución de probabilidad para pesar los distintos valores que pueda tomar el valor del parámetro β , además de tener en cuenta la variación de α , en el cálculo de la TCP para cualquier tipo de tejido. También se pretende estudiar la influencia de la forma del cálculo de los HDV en la NTCP obtenida, así como el uso de diferentes modelos de cálculo.

A partir de la representación de las curvas de TCP y NTCP se obtendrá la curva denominada Probabilidad de Control Sin Complicaciones (PSC), que viene a ser una figura de optimización para una determinada dosis por sesión. El objetivo es utilizar este concepto para buscar el esquema de tratamiento óptimo, de forma que el esquema de fraccionamiento no sea algo que se prescriba a priori en la planificación, sino que sea resultado de la misma, dependiente de las estructuras particulares del paciente sobre el que se planifica, buscando así una individualización del tratamiento.

Otro objetivo adicional a desarrollar en este trabajo es la gestión de las interrupciones en los tratamientos o de los cambios de fraccionamiento una vez iniciado el mismo, buscando la mejor manera de completarlo alcanzando el mismo efecto biológico programado inicialmente.

El contenido de esta tesis se ha estructurado en una introducción y 6 capítulos; los cinco primeros correspondientes a cada uno de los módulos de que consta la aplicación informática LQlab elaborada y, el sexto, formado por las conclusiones del trabajo.

En el capítulo I se desarrollará el concepto de dosis biológicamente efectiva (DBE) y la aplicación de este concepto en distintas situaciones que se puede presentar en un tratamiento como interrupciones del mismo o cambio de fraccionamiento una vez iniciado. En el capítulo II se tratará el cálculo de los HDV Equivalentes y de la dosis uniforme generalizada (gEUD). En los capítulos III y IV se desarrollará el cálculo de la TCP y NTCP, respectivamente. El capítulo V se dedicará al cálculo de las curvas dosis

respuesta, aplicando la formulación desarrollada en los dos módulos anteriores y, como aplicación de estas relaciones dosis-respuesta, se elaborará un proceso de optimización individualizado de esquema de irradiación basado en el concepto PSC (o P+).

Finalmente, aunque en cada capítulo se exponen las conclusiones del mismo, en el capítulo VI se presentan las conclusiones globales de este trabajo así como el futuro trabajo a realizar.

MÓDULO I

DOSIS BIOLÓGICA EQUIVALENTE.

I.1 Introducción.

Breve historia de la Dosis Biológica Equivalente.

Una de las aplicaciones directas del modelo LQ que más cuestiones prácticas resuelve en radioterapia tiene que ver con el concepto de Dosis Biológica Equivalente (DBE) (Fowler, 1989). Este concepto fue introducido previamente por Barendsen (1982) aunque no con este nombre sino con la denominada Dosis de Tolerancia Extrapolada (ETD, siglas en inglés) y que se basa en el efecto biológico (E). El efecto biológico producido por una irradiación se define como $E = -\log_e(FS)$, siendo FS la fracción de supervivencia celular tras la irradiación (Pedraza, 2006), (Steel G., 2007), (Joiner y Bentzen, 2009). Según esto, como vimos en la introducción de este trabajo, en el modelo LQ el efecto biológico tiene la forma:

$$E = D \cdot (\alpha + d \cdot \beta) \quad (I.1)$$

donde **D** es la dosis total de un fraccionamiento de **n** sesiones y **d** la dosis por sesión. Los valores α y β son los coeficientes lineal y cuadrático del modelo LQ.

Para que este término se expresara en unidades de dosis, Barendsen(1982) lo dividió por α , dando lugar a la conocida expresión de DBE:

$$DBE \equiv \frac{E}{\alpha} = D \cdot (1 + d / (\alpha / \beta)) \quad (I.2)$$

Este nueva variable permite comparar el efecto producido por distintos esquemas de tratamiento. Dos esquemas diferentes con el mismo valor de DBE producirán el mismo efecto.

De la expresión (I.2) se puede observar que cuando **d** tiende a cero, la DBE tiende a un valor igual a **D**, de modo que puede interpretarse como que la DBE es la dosis total que, dada en fracciones infinitamente pequeñas, produciría el mismo efecto que el esquema de fraccionamiento real.

Para incluir en la expresión (I.2) el efecto de una posible reparación incompleta entre las fracciones de tratamiento, si el intervalo de tiempo entre éstas no es suficiente para permitir que se complete, la expresión se modifica multiplicando la dosis por fracción **d** por el factor $(1+h_m)$ siendo h_m un factor que representa la fracción de daño no reparado, aunque reparable, que va quedando de las fracciones anteriores (Thames, 1985).

Así la DBE toma la forma:

$$DBE = D \cdot (1 + \frac{d \cdot (1 + h_m)}{\alpha / \beta}) \quad (I.3)$$

Los tejidos normales de respuesta temprana tienen habitualmente una tasa alta de proliferación celular y parte de su capacidad para resistir la irradiación se debe a la repoblación extensiva que tiene lugar durante un periodo de semanas. Si se acorta el tiempo total de tratamiento habrá menos tiempo para que ocurra la repoblación y las

reacciones tempranas serán más severas. Las células que sufren reacciones tardías usualmente proliferan lentamente de modo que un cambio en el tiempo global de tratamiento tiene menos efecto en las reacciones tardías que en las tempranas. Normalmente, para cambios modestos del tiempo de tratamiento no es necesario ajustar la dosis total de irradiación para conseguir los objetivos.

En teoría, una prolongación del tiempo de tratamiento evitaría efectos sobre los tejidos de respuesta aguda con la misma toxicidad sobre los de respuesta lenta. Pero demasiada prolongación da lugar a una pérdida de control tumoral ya que algunos tumores pueden proliferar tan rápido como los tejidos de respuesta aguda tales como la piel o la mucosa (Fowler, 1989). Fowler (1986) sugirió que el efecto citotóxico de la radiación y la quimioterapia dan lugar a un aumento en la fracción de crecimiento que, como consecuencia, supondría un acortamiento en los tiempos de duplicación tumoral. Es por esta razón que el tiempo global tiene gran importancia en la respuesta de los tumores.

Para evaluar los efectos agudos producidos en los tejidos normales que se pueden ver afectados por la repoblación celular y sobre los tumores, se debe incluir en la expresión de la DBE el efecto del tiempo total de tratamiento. Fowler en 1989 introduce este efecto mediante el término $e^{\gamma T}$ en la ecuación de supervivencia, término que trabaja en sentido inverso al efecto de depleción celular de la radiación y que tiene en cuenta el momento en el que la proliferación comienza tras el inicio del tratamiento. De este modo, la ecuación de la DBE queda de la siguiente forma:

$$DBE = D \cdot \left(1 + \frac{d \cdot (1 + h_m)}{\alpha / \beta}\right) - \frac{\gamma \cdot T}{\alpha} \quad (I.4)$$

donde $\gamma = \ln 2 / T_{pot}$ y $T = T_t - T_k$. T_{pot} es el tiempo medio de duplicación celular, T_t es el tiempo total de tratamiento y T_k es el tiempo a partir del cual comienza la proliferación tumoral desde el inicio del tratamiento.

En la situación más común en la que las reacciones tardías en el tejido sano son las que limitan el tratamiento, la recomendación usual es no corregir la expresión de la DBE por el tiempo de tratamiento global. De hecho, no corregir por el factor tiempo para estas reacciones tardías tiene más ventajas que desventajas ya que la introducción de este efecto en la ecuación de la DBE no cambiaría significativamente y complicaría su cálculo puesto que, además de conocer el cociente α/β , también habría que saber los valores correspondientes al tiempo de duplicación tumoral y al tiempo de inicio de la proliferación acelerada (Fowler, 1989).

La ecuación de la DBE en la forma anterior es la utilizada en la aplicación LQlab para el cálculo de la misma y sus aplicaciones.

I.2 Método. Cálculo de la DBE y comparación de diferentes esquemas de tratamiento.

En LQlab el cálculo de la DBE se realiza a partir de la ecuación I.4, donde sólo se considera el factor tiempo para tumores, donde los valores T_{pot} y T_k están estudiados con mayor profusión. Para efectos tardíos, el valor T_{pot} toma valores altos de modo que el término temporal se puede considerar despreciable dentro de esta ecuación.

Las unidades de la DBE se hacen acompañar por el subíndice del valor de α/β para decir indirectamente de qué tejido se está hablando y, además, para distinguir una dosis “física” de su “equivalente biológicamente”, lo que evita confusiones. Las DBE de diferentes fraccionamientos se pueden sumar o restar si comparten dicho subíndice.

La principal utilidad de este concepto es su uso en la compensación de tratamientos que han sufrido alguna interrupción. Pero no es ésta su única utilidad, la DBE puede ayudar a compensar o minimizar errores en los tratamientos que no están asociados con interrupciones (Jones y Dale, 2008), como veremos más tarde en las aplicaciones consideradas.

El proceso de cálculo contiene, en general, los siguientes pasos:

1. Primero, calcular la DBE del esquema prescrito para tumor y tejido normal. Se utiliza la Ec. I.4, pero para reacciones tardías en tejido sano no se tiene en cuenta el factor tiempo. Nota: En el cálculo de la DBE para tumor se utiliza una sencilla aplicación de Monte Carlo para el sorteo de los valores α y β a partir de los valores medios obtenidos de la bibliografía, con el fin de representar la variabilidad interpacientes de estos valores. Para calcular la DBE de Órganos de riesgo (OAR, siglas en inglés) este sorteo no es posible por la ausencia de los datos necesarios en la literatura y, por ello, se utilizan únicamente los valores medios α y β . Este método de Monte Carlo se describirá con detalle en el capítulo III dedicado al cálculo de la Probabilidad de Control Tumoral (TCP).
2. Segundo, se describen las características de la interrupción, error o simplemente cambio de fraccionamiento que supongan un cambio en la DBE original del tumor o del tejido sano. Se elegirá el modo de compensación para conseguir un isoeffecto sobre el tumor o sobre el tejido sano.
3. Se compensará el cambio en la DBE modificando el número de sesiones o cambiando la dosis por sesión.

El modo concreto en que se siguen estos pasos se describen en el mapa del proceso para **isoeffecto tumor** en el anexo I. El mapa es igual para la opción **isoeffecto OAR**.

I.3 Aplicaciones: Casos prácticos con LQlab.

Veamos algunos ejemplos prácticos de cómo el concepto DBE puede resolver errores y compensar tratamientos utilizando LQlab. Entre ellos, los dos primeros coinciden con los propuestos por Jones y Dale (2008) para comprobar que las soluciones alcanzadas por la aplicación presentada en este trabajo son las mismas.

I.3.1 Caso en el que se produce una infradosificación.

“Una prescripción de dosis de 45/25x1.8 Gy en un cáncer de cérvix de célula escamosa se imparte de manera incorrecta de modo que en las primeras 10 sesiones se dan 1.5 Gy en lugar de 1.8 Gy. ¿Cómo se podría corregir este error con LQlab?”

Lo primero sería establecer la DBE de la dosis de prescripción sobre el tumor y el tejido sano, con nomenclatura DBE_t y DBE_s, respectivamente en la ventana del programa. Para ello abrimos la aplicación LQlab y pulsamos el botón DBE de su ventana principal (figura I.1):

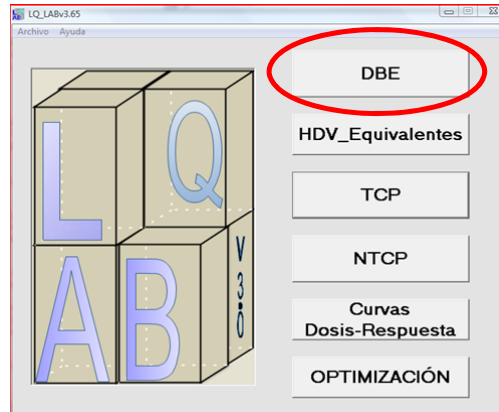


Fig.I.1: Selección de cálculo de la DBE en la ventana principal de la aplicación LQlab.

En la siguiente ventana (figura I.2) seleccionamos el tumor sobre el que se hace el estudio y el OAR comprometido. Para célula escamosa se utilizan parámetros calculados a partir de los valores de Malaise y cols. (1987) y para OAR, tomamos los valores de Withers y cols. (1975). Se rellenan los valores asociados a la prescripción de dosis original y se pulsa el botón **DBEInicial**:

PACIENTE:		29/09/2014	
Cél. Escamosa		Perf. int. delgado	
ρ clon. (cm-3)	10000000	α (Gy-1)	0.083
α (Gy-1)	0.36	$\sigma\alpha$ (Gy-1)	0.0001
β (Gy-2)	0.042	$\sigma\beta$ (Gy-2)	0.0001
$\sigma\alpha$ (Gy-1)	0.22	$\sigma\beta$ (Gy-2)	0.0001
$\sigma\beta$ (Gy-2)	0.023	β (Gy-2)	0.01
T_{pot} (días)	10	T_k (días)	12
Esquema original		ses/día	
D_{tot} (Gy)	45	d_{ses} (Gy)	1.8
T_t (días)	35	DBEInicial	
DBE_o,t 46.8 (Gy) g		DBE_o,s 54.76 (Gy) g	

Fig.I.2 Cálculo de la DBE objetivo para el ejercicio 3.1.

En segundo lugar, la aplicación nos permite conocer cuál sería el esquema equivalente, aquel que produjese en el tumor el mismo efecto que el previsto inicialmente si la dosis por sesión fuese de 1.5 Gy. Para ello, seleccionamos el modo de compensación **“Isoefecto para tumor”**. Seguidamente indicamos **Sesiones antes de la interrupción** con valor cero, **sesiones interrumpidas**, 0 y sesiones por día (**ses/día**) igual a 1. Después pulsamos el botón **calcular**. El programa nos indicará que faltan 25 sesiones a 1.8 Gy por sesión como se estableció originalmente. Pero si pulsamos en la pestaña izquierda de la barra de valores **“Dosis por fracción”** hasta el valor más cercano a 1.5 Gy, nos dirá cuántas sesiones serán necesarias para alcanzar el isoeffecto para tumor con este fraccionamiento. Todo esto se puede ver en la figura I.3:

PACIENTE: 18/09/2014

Esquema original

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 0

Sesiones interrumpidas: 0

Dosis por fracción: 1.51 (Gy)

Durante las siguientes: 33 (sesiones)

DBE, o, t: 46.8 (Gy) **DBE, o, s:** 54.76 (Gy)

DBE, f, t: 47.2 (Gy) **Δ DBE:** 0.8 % **DBE, f, s:** 58.9 (Gy) **Δ DBE:** 7.6 %

Fig.I.3 Esquema de fraccionamiento con isoeffecto para tumor para una dosis por sesión de 1.5 Gy.

Es decir, el esquema equivalente sería 49.5/33x1.5 Gy, aproximadamente. El siguiente paso consiste aplicar dicho esquema y, tras 10 sesiones, cambiarlo a una dosis por sesión tal que termine en un número de sesiones igual al esquema prescrito, es decir, 25 sesiones. Veamos:

PACIENTE: 18/09/2014

Esquema original

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 10

Sesiones interrumpidas: 0

Dosis por fracción: 1.98 (Gy)

Durante las siguientes: 15 (sesiones)

DBE, o, t: 46.59 (Gy) **DBE, o, s:** 58.45 (Gy)

DBE, f, t: 46.6 (Gy) **Δ DBE:** 0.1 % **DBE, f, s:** 54.5 (Gy) **Δ DBE:** -6.8 %

Fig.I.4 El cálculo muestra que si se irradian 10 sesiones a 1.5 Gy, para alcanzar isoeffecto en el tumor con respecto al esquema de fraccionamiento prescrito, habría que irradiar las últimas 15 sesiones con una dosis de 1.98 Gy/sesión.

Es decir, de la aplicación se obtiene que (ver figura I.4):

$$DBE(45/25 \times 1.8 \text{ Gy}) = DBE(15/10 \times 1.5 \text{ Gy}) + DBE(29.7/15 \times 1.98 \text{ Gy})$$

Nuestro objetivo era una DBE= 46.8 Gy₉ y tras el cambio de fraccionamiento conseguimos 46.6 Gy₉, con una diferencia entre el objetivo y lo conseguido de un 0.1%. Las DBE final para tumor y para tejido sano se nombran en la ventana como DBE,f,t y DBE,f,s, respectivamente. La variación de la DBE sobre el tejido sano es prácticamente cero ya que para el esquema original la DBE era de 54.76 Gy₈, mientras que para el resultado final es de 54.5 Gy₈.

La solución coincide con la dada a este problema en Jones y Dale (2008).

I.3.2 Caso en el que se produce una sobredosificación.

“El esquema de prescripción de una primera fase de un cáncer de cabeza y cuello de célula escamosa es de 46/23x2 Gy. Por error se imparten 4 Gy por fracción para las primeras tres fracciones. ¿Cómo se compensaría esta situación si se quiere mantener el número de sesiones originales?”

Al igual que en el ejercicio anterior, lo primero es conocer la DBE objetivo. Para el esquema original 46/23x2 Gy, la aplicación calcula una DBE=50.21 Gy₉ (figura I.5).

Estudio de Compensación

PACIENTE: 02/09/2014

Cél. Escamosa

$\rho_{\text{clon. (cm}^{-3}\text{)}}$ 10000000

$\alpha_{(Gy^{-1})}$ 0.36 $\sigma\alpha_{(Gy^{-1})}$ 0.22

$\beta_{(Gy^{-2})}$ 0.042 $\sigma\beta_{(Gy^{-2})}$ 0.023

$T_{pot(días)}$ 10 $T_k(días)$ 12

Esquema original

$D_{tot(Gy)}$ 46 $d_{ses(Gy)}$ 2 $ses/día$ 1 $T_t(días)$ 32

DBE.o.t 50.21 (Gy)₉ **DBE.o.s** 90.52 (Gy)₂

DBEInicial

Fig.I.5 Cálculo de la DBE objetivo para el ejercicio 3.2.

Los parámetros radiobiológicos para OAR los hemos tomado de Van der Kogel y Ruifrok (1991). Lo siguiente es conocer cuál sería el esquema equivalente si la dosis por sesión es de aproximadamente 4 Gy. Nuevamente, de la aplicación obtenemos (figura I.6):

Estudio de Compensación

PACIENTE: 02/09/2014

Cél. Escamosa

$\rho_{\text{clon. (cm}^{-3}\text{)}}$ 10000000

$\alpha_{(Gy^{-1})}$ 0.36 $\sigma\alpha_{(Gy^{-1})}$ 0.22

$\beta_{(Gy^{-2})}$ 0.042 $\sigma\beta_{(Gy^{-2})}$ 0.023

$T_{pot(días)}$ 10 $T_k(días)$ 12

Esquema original

$D_{tot(Gy)}$ 46 $d_{ses(Gy)}$ 2 $ses/día$ 1 $T_t(días)$ 32

DBE.o.t 50.21 (Gy)₉ **DBE.o.s** 90.52 (Gy)₂

DBEInicial

Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 0

Sesiones interrumpidas: 0

$ses/día$ 1

Dosis por fracción: 4 (Gy)

Durante las siguientes: 9 (sesiones)

DBE.f.t 53.4 (Gy)₉ **DBE.f.s** 105.7 (Gy)₂ ΔDBE 6.4 %

Fdo.: Médico Fdo.: Físico

Imprimir

NOTA INFORMATIVA:
Estos cálculos están basados en modelos teóricos y, por tanto, los resultados deben ser leídos únicamente como valores relativos. Las conclusiones que de ellos se deriven deben ser exclusivamente informativas, y pueden servir de apoyo a la experiencia clínica que es el mejor indicador en la toma de decisiones terapéuticas.

Fig.I.6 Cálculo del número de fracciones que produce isoeffecto en el tumor con respecto al esquema prescrito con una dosis por sesión de 4 Gy.

Para el valor exacto de 4 Gy la aplicación nos da un número de 9 sesiones para un total de DBE=53.4 Gy₉. Como este valor es 3 Gy₉ mayor que el objetivo, cambiamos **Tt** hasta un valor que nos dé el valor más cercano a la DBE objetivo (50.21 Gy₉), en este caso, con este fraccionamiento, tomamos **Tt**=21días. Esto lo podemos hacer ya que lo que interesa es que el valor DBE_{o,t} con el esquema a 4 Gy sea el más cercano al original ya que el programa lo va a tomar como objetivo en su algoritmo.

Después de esta aclaración, escribimos estos nuevos valores sobre la ventana y, eligiendo como modo de compensación “isoeffecto en tumor”, escribimos sobre el campo “sesiones antes de la interrupción” el valor 3, ya que fueron 3 las sesiones que se dieron por error a 4 Gy. Tras esto, en la barra de valores, pulsamos la pestaña izquierda hasta que nos aparezca un valor de número de sesiones igual a las que queremos impartir, en este caso 20 ya que queremos tratar en el mismo número de sesiones que las que se prescribieron originalmente. El resultado se muestra en la figura I.7:

Estudio de Compensación

PACIENTE: [Cél Escamosa] 02/09/2014

p (cm⁻³) 10000000

α (Gy⁻¹) 0.36 $\sigma\alpha$ (Gy⁻¹) 0.22

β (Gy⁻²) 0.042 $\sigma\beta$ (Gy⁻²) 0.023

T_{pot} (días) 10 T_t (días) 12

Esquema original D_{tot} (Gy) 36 d_{ses} (Gy) 4 $ses/día$ 1 T_t (días) 21 **DBE Inicial**

DBE_{o,t} 50.48 (Gy)₉ **DBE_{o,s}** 105.68 (Gy)₂

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 3

Sesiones interrumpidas: 0

$ses/día$ 1

Dosis por fracción: 1.67 (Gy)

Durante las siguientes: 20 (sesiones)

DBE_{f,t} 50.9 (Gy)₉ Δ DBE 0.8 % **DBE_{f,s}** 95.6 (Gy)₂ Δ DBE -9.5 %

Fdo.: Médico Fdo.: Físico **Imprimir**

NOTA INFORMATIVA:
Estos cálculos están basados en modelos teóricos y, por tanto, los resultados deben ser leídos únicamente como valores relativos. Las conclusiones que de ellos se deriven deben ser exclusivamente informativas, y pueden servir de apoyo a la experiencia clínica que es el mejor indicador en la toma de decisiones terapéuticas.

Fig.I.7 Esquema de fraccionamiento para completar el tratamiento con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito. La DBE objetivo se consigue si, tras 3 sesiones de 4 Gy, se continúa irradiando con 1.67 Gy las siguientes 20 sesiones.

Es decir, las siguientes 20 sesiones tendremos que tratar con una dosis de 1.67 Gy para alcanzar el isoeffecto en tumor. La variación en DBE será de aproximadamente 1.4% ya que la DBE_{o,t}=50.21 Gy₉ y la DBE_{f,t}=50.9 Gy₉ y no 0.8% como marca la figura anterior ya que este valor toma como referencia la DBE_{o,t} del esquema equivalente a 4 Gy. Esta pequeña discrepancia tiene dos fuentes: primero, el paso de la barra que cambia la llamada “Dosis por fracción” es del 2% de la dosis por sesión prescrita, por ello un valor exacto de hasta el segundo decimal para la dosis por fracción puede que no se alcance, y segundo, el número de sesiones es un número natural y aunque la solución correcta sea un número decimal de sesiones se realiza un redondeo para que este número sea natural.

En resumen, la solución que ofrece el programa es la siguiente:

$$DBE(46/23 \times 2 \text{ Gy}) = DBE(12/3 \times 4 \text{ Gy}) + DBE(33.4/20 \times 1.67 \text{ Gy})$$

Valor que coincide con el resultado propuesto por Dale y Jones (2008).

I.3.3 Reducción en el número de sesiones.

Una dosis de prescripción de 30/10x3 Gy para tratar un cerebro como profilaxis de un adenocarcinoma de pulmón ha de ser impartida en 9 sesiones para evitar una interrupción por un día de fiesta. ¿Cuál sería el nuevo esquema de tratamiento de forma que éstos sean equivalentes?

En la figura I.8 mostramos los parámetros de entrada de la aplicación necesarios para que LQlab ofrezca una solución a este problema. Los parámetros radiobiológicos se obtienen de la bibliografía; para tumor (adenocarcinoma) calculados a partir de los valores de Terry y Peters (1992) y para cerebro (necrosis) de Meeks y cols. (2000). En ella podemos destacar que se ha seleccionado la opción “isoeffecto para tumor” en el modo de compensación ya que se trata de no perder efectividad en el tratamiento original sobre el tumor. Hemos tomado como cero tanto las “sesiones antes de la interrupción” como las “sesiones interrumpidas” ya que se trata de un cambio de fraccionamiento y no de una interrupción del mismo. Con estos valores obtenemos (ver figura I.8):

Fig.I.8 Esquema de fraccionamiento para realizar el tratamiento con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito (30 Gy/10x3 Gy) con una fracción menos (9 sesiones).

Según estos cálculos obtenemos que el esquema 30/10x3 Gy tendría la misma efectividad biológica que 29.61/9x3.29 Gy. El isoeffecto sobre el tumor está prácticamente conseguido con este nuevo fraccionamiento ya que la variación de DBE es de un 0.4% aunque tendríamos una sobredosificación de un 4.3% en unidades de DBE para tejido sano.

Es interesante resaltar que este caso presenta una solución posible para todos aquellos tratamientos que terminan en lunes ya que adelantaría el fin de los mismos tres días.

Esta es una recomendación, entre otras, que algunos autores (Maciá y cols., 2009) hacen para no prolongar en exceso el tiempo de tratamiento.

I.3.4 Esquemas hipofraccionados

Si la prescripción de dosis para un cáncer de próstata es de 70/35x2 Gy, ¿cuál sería el esquema hipofraccionado a 24 sesiones que lograra el mismo efecto buscado?

El primer paso consiste en conocer la DBE,o,t y DBE,o,s. Para ello (ver figura I.9), como en los ejercicios anteriores, pulsamos el botón DBE en la ventana principal de LQlab y, seguidamente, asignamos los parámetros radiobiológicos para próstata (Brenner and Hall, 1991) y fístula en recto (Deore y cols, 1993) (la complicación más grave para vejiga, el otro gran OAR involucrado, también formará parte del análisis). Una vez conocidas estas DBE objetivos, en la parte de la ventana dedicada al modo de compensación pulsamos “isoeffecto para tumor”. Introducimos que no hay sesiones antes de la interrupción ni sesiones interrumpidas. Pulsando “Calcular” obtenemos la dosis por sesión y el número de sesiones originales, como es de esperar.

The screenshot shows the 'Estudio de Compensación' window in LQlab. It is divided into two main sections: 'PACIENTE' and 'COMPENSACIÓN'.

PACIENTE:

- Próstata:**
 - ρ clon.(cm-3): 1000000000
 - α (Gy-1): 0.31, $\sigma\alpha$ (Gy-1): 0.27
 - β (Gy-2): 0.103, $\sigma\beta$ (Gy-2): 0.028
 - T_{pot} (días): 30, T_k (días): 12
 - Esquema original:** D_{tot} (Gy): 70, d_{ses} (Gy): 2, $ses/día$: 1, T_t (días): 49
 - DBE,o,t:** 128.07 (Gy) 3
- Fístula recto:**
 - α (Gy-1): 0.0324, $\sigma\alpha$ (Gy-1): 0.0001
 - β (Gy-2): 0.0083, $\sigma\beta$ (Gy-2): 0.0001
 - DBE,o,s:** 105.86 (Gy) 4

COMPENSACIÓN:

- Modo de compensación:** ☒ Isoeffecto para tumor, ☐ Isoeffecto para OAR
- Sesiones antes de la interrupción:** 0
- Sesiones interrumpidas:** 0
- ses/día:** 1
- Dosis por fracción:** 2 (Gy)
- Durante las siguientes:** 35 (sesiones)
- Calcular** button
- Results:**
 - DBE,f,t:** 128.07 (Gy) 3, Δ DBE: 0 %
 - DBE,f,s:** 105.86 (Gy) 4, Δ DBE: 0 %

Fig.I.9 DBE objetivo para próstata y complicación para recto con un esquema estándar.

El siguiente paso consiste en pulsar la pestaña de la derecha de la barra denominada “Dosis por fracción”, con ello vamos aumentando la dosis por fracción y, como consecuencia, disminuyendo el número de sesiones necesarias para alcanzar el isoeffecto para tumor. El resultado para 24 sesiones se muestra en la figura I.10:

PACIENTE: 11/09/2014

Próstata

$\rho_{\text{clon. (cm-3)}}$ 1000000000

$\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.31 $\sigma\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.27

$\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.103 $\sigma\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.028

$T_{\text{pot (días)}}$ 30 $T_k_{\text{(días)}}$ 12

Esquema original

$D_{\text{tot (Gy)}}$ 70 $d_{\text{ses (Gy)}}$ 2 **ses/día** 1 $T_t_{\text{(días)}}$ 49 **DBE inicial**

DBE, o, t 128.07 (Gy) 3

Fístula recto

$\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.0324 $\sigma\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.0001

$\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.0083 $\sigma\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.0001

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 0

Sesiones interrumpidas: 0

ses/día 1

Dosis por fracción: 2.56 (Gy)

Durante las siguientes: 24 (sesiones)

DBE, f, t 128.8 (Gy) 3 Δ DBE 0.5 %

DBE, f, s 101.7 (Gy) 4 Δ DBE -3.9 %

Fig.I.10 Esquema de fraccionamiento para realizar un tratamiento hipofraccionado con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito (OAR=recto). Con 2.56 Gy/sesión se logra una reducción de 3.9 % en la DBE del recto.

El resultado indica que se alcanza prácticamente el isoeffecto con el fraccionamiento 61.44/24x2.56 Gy. Este fraccionamiento da lugar a un mejor resultado para complicación OAR ya que la variación en DBE para el OAR es negativo, -3.9 %. Esto se justifica por la bajada en dosis total, 70 Gy frente a 61.44 Gy, que para esta complicación es un valor más relevante que la dosis por sesión. Si en lugar de utilizar el recto se analiza la complicación para vejiga (Perez y cols. 1997), tendríamos (ver figura I.11):

PACIENTE: 11/09/2014

Próstata

$\rho_{\text{clon. (cm-3)}}$ 1000000000

$\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.31 $\sigma\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.27

$\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.103 $\sigma\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.028

$T_{\text{pot (días)}}$ 30 $T_k_{\text{(días)}}$ 12

Esquema original

$D_{\text{tot (Gy)}}$ 70 $d_{\text{ses (Gy)}}$ 2 **ses/día** 1 $T_t_{\text{(días)}}$ 49 **DBE inicial**

DBE, o, t 128.07 (Gy) 3

Contract. vejiga

$\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.036 $\sigma\alpha_{\text{(Gy-1)}}$ 0.0001

$\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.006 $\sigma\beta_{\text{(Gy-2)}}$ 0.0001

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 0

Sesiones interrumpidas: 0

ses/día 1

Dosis por fracción: 2.56 (Gy)

Durante las siguientes: 24 (sesiones)

DBE, f, t 128.8 (Gy) 3 Δ DBE 0.5 %

DBE, f, s 87.7 (Gy) 6 Δ DBE -6.1 %

Fig.I.11 Esquema de fraccionamiento para realizar un tratamiento hipofraccionado con la misma DBE tumoral que el tratamiento prescrito (OAR= vejiga). Con 2.56 Gy/sesión se logra una reducción de 6.1 % en la DBE de la vejiga.

Con una variación en DBE para tejido sano también negativa, lo que sugiere que este esquema de tratamiento se podría llevar a cabo sin que suponga mayor complicación para los OAR. Este resultado es viable si la toxicidad aguda sobre estos órganos de riesgo, generalmente hemorragias, es asumible. Los posibles resultados de estas toxicidades agudas no se muestran por carecer de valores fidedignos en la bibliografía para los tiempos potenciales de duplicación y de comienzo de proliferación acelerada, valores necesarios para tener en cuenta el efecto del tiempo.

Veamos un ejemplo de la importancia que puede tener la toxicidad aguda sobre un OAR debido a un hipofraccionamiento. Para ello consideremos un tumor de cabeza y cuello de célula escamosa con esquema de fraccionamiento original 70/35x2 Gy. ¿Habría algún cambio en la toxicidad aguda de este tejido (mucositis) si buscamos un hipofraccionamiento en 24 sesiones? Haríamos todo el proceso del ejemplo anterior y obtendríamos los resultados mostrados en la figura I.12:

Estudio de Compensación

PACIENTE: [Cél Escamosa] 12/09/2014

ρ clon. (cm-3) 10000000

α (Gy-1) 0.36 $\sigma\alpha$ (Gy-1) 0.22 α (Gy-1) 0.35 $\sigma\alpha$ (Gy-1) 0.0001

β (Gy-2) 0.042 $\sigma\beta$ (Gy-2) 0.023 β (Gy-2) 0.035 $\sigma\beta$ (Gy-2) 0.0001

T_{pot} (días) 10 T_k (días) 12

Esquema original: D_{tot} (Gy) 70 $dses$ (Gy) 2 $ses/día$ 1 T_t (días) 49 DBE Inicial

DBE, o, t 74.09 (Gy) **DBE, o, s** 50.74 (Gy) 10

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoefecto para tumor ☐ Isoefecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción: 0 Sesiones interrumpidas: 0 $ses/día$ 1

Dosis por fracción: 2.6 (Gy) Durante las siguientes: 24 (sesiones)

DBE, f, t 74.7 (Gy) Δ DBE 0.8 % **DBE, f, s** 57.6 (Gy) 10 Δ DBE 13.4 %

Fig.I.12 Hipofraccionamiento para tumor de célula escamosa que produce un aumento en complicación aguda (mucositis) del 13.4%.

Es decir, tendríamos un 13.4 % más de toxicidad aguda que con el esquema original. Una cuestión importante en este tipo de cálculos son las grandes incertidumbres de los valores de los parámetros radiobiológicos de los OAR para toxicidad aguda. En este ejemplo se han utilizado los valores $\alpha=0.35 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta=10 \text{ Gy}$, $T_k=7 \text{ días}$ y $T_{pot}=2.5 \text{ días}$ (Fowler, 2010). Esto es sólo un ejemplo de que para asumir un hipofraccionamiento hay que buscar un equilibrio entre los efectos tardíos y los agudos de los OAR involucrados.

I.3.5 Interrupción de tratamiento.

Un tratamiento de cabeza y cuello con esquema 70/35x2 Gy sufre una interrupción de 5 sesiones cuando se llevaban 15 tratadas. Si se decide compensar añadiendo sesiones extras, ¿cuántas se tendrían que añadir para alcanzar isoefecto en tumor y qué repercusiones tendría para complicaciones sobre la médula?

Como ya se ha hecho en otros ejemplos, pulsamos el botón DBE de la ventana principal de LQlab. Seguidamente elegimos los parámetros asociados al tumor y la complicación de médula. Calculamos los objetivos de DBE pulsando el botón DBEInicial. Tras esto elegimos el modo de compensación “isoeffecto para tumor”; en la casilla asociada a “sesiones antes de la interrupción” ponemos el valor 15 y en “sesiones interrumpidas”, el valor 5. Por último, pulsamos el botón Calcular. Todo este proceso y el resultado del cálculo se representan en la figura I.13:

Fig.I.13 Compensación de una interrupción de 5 sesiones añadiendo 2 sesiones extras manteniendo la dosis por sesión.

Según el cálculo habría que añadir 2 sesiones extras para compensar la interrupción de una semana en este tratamiento. Como contrapartida tendríamos un aumento de toxicidad de casi un 6% en médula.

Fig.I.14 Compensación de una interrupción de 5 sesiones sin añadir sesiones extras, pero cambiando el fraccionamiento de las sesiones que restan a 2.12 Gy/sesión.

Con las hipótesis del ejercicio anterior, veamos cuál sería la posible solución si no queremos añadir ninguna sesión extra.

Seguimos todos los pasos del Ejercicio 5.1 y llegamos a la figura anterior. Tras esto pulsamos la flecha de la derecha de la barra “Dosis por fracción” para subir la dosis por sesión. La vamos subiendo hasta que en el campo denominado “sesiones extras” aparece el valor 0. El resultado es (ver figura I.14):

Es decir, tendríamos que subir la dosis por sesión a 2.12 Gy para las últimas 20 sesiones. Esta solución sería más efectiva que añadir sesiones extras si la toxicidad aguda sobre el tejido sano no es excesiva o si una posible concomitancia con quimioterápicos no supusiese excesiva toxicidad con este nuevo fraccionamiento. Estos supuestos condicionantes se escapan de estos cálculos y sería la experiencia clínica decisiva para tomar este tipo de decisiones.

Una vez más, con las mismas hipótesis que para el ejercicio anterior, supongamos que alcanzamos la tolerancia en médula para una DBE=95 Gy₂ y, a partir de aquí, no queremos aumentar la dosis en médula pero queremos encontrar alguna solución para la interrupción. Si el tratamiento irradia directamente la médula para la primera fase que tiene un esquema 46/23x2 Gy, que es donde se produce la interrupción, lo primero es ver cuál es la DBE para médula cuando llegamos al valor de 46 Gy. De la siguiente figura vemos que tras la primera fase se alcanza un valor de DBE=90.5 Gy₂.

Interrumpiendo 5 días tras 15 días de tratamiento hago un cálculo de compensación en modo isoeffecto para tumor y el resultado sería (ver figura I.15):

Estudio de Compensación

PACIENTE: [] 13/09/2014

[Cél.Escamosa] [Mieloid/médula]

ρ clon (cm-3) 10000000

α (Gy-1) 0.36 $\sigma\alpha$ (Gy-1) 0.22 α (Gy-1) 0.031 $\sigma\alpha$ (Gy-1) 0.0001

β (Gy-2) 0.042 $\sigma\beta$ (Gy-2) 0.023 β (Gy-2) 0.015 $\sigma\beta$ (Gy-2) 0.0001

Tpot (días) 10 Tk (días) 12

Esquema original

Dtot (Gy) 46 dses (Gy) 2 ses/día 1 Tt (días) 32 DBEInicial

DBE.o.t 50.21 (Gy)₃ **DBE.o.s** 90.52 (Gy)₂

COMPENSACIÓN: Modo de compensación: ☒ Isoeffecto para tumor ☐ Isoeffecto para OAR

Sesiones antes de la interrupción 15

Sesiones interrumpidas 5

ses/día 1

Dosis por fracción: 2 (Gy)

Durante las siguientes: 10 (sesiones) Sesiones extras: 2

DBE.f.t 51.66 (Gy)₃ Δ DBE 2.9 % **DBE.f.s** 98.39 (Gy)₂ Δ DBE 7.9 %

Fig.I.15 Compensación de una interrupción de 5 sesiones añadiendo 2 sesiones extras para alcanzar isoeffecto en tumor provoca un aumento de la toxicidad en OAR del 7.9% en unidades de DBE.

Es decir, la solución pasaría por añadir dos sesiones extras para asegurar el isoeffecto para el tumor, lo que supondría un aumento en la DBE para médula de 7.9%, llegando a un valor de 98.39 Gy₂. Compensación que consideramos inviable por superar los 95 Gy₂.

Busquemos una solución de compromiso: hagamos el mismo cálculo pero con el modo de **compensación isoeffecto para OAR**. En este caso el resultado nos dice que para

mantener la DBEo,s no habría que compensar este tratamiento, lo que supondría una pérdida en DBE para el tumor del 5.1%. Esto se aprecia en la figura I.16:

PACIENTE: 13/09/2014

Modo de compensación: ☐ Isoefecto para tumor ☒ Isoefecto para OAR

COMPENSACIÓN:

Sesiones antes de la interrupción: 15
Sesiones interrumpidas: 5
ses/día: 1

Dosis por fracción: 2 (Gy)
Durante las siguientes: 8 (sesiones) Sesiones extras: 0

DBE.f.t 47.67 (Gy) Δ DBE -5.1 % **DBE.f.s** 90.52 (Gy) Δ DBE 0 %

Fig.I.16 La compensación ideal para alcanzar isoeffecto en OAR consiste en no añadir sesiones extras tras una interrupción, pero la efectividad para tumor cae un 5.1%.

Pero si pulsamos en la pestaña de la derecha de la barra de “dosis por fracción” y aumentamos la misma, obtenemos los valores mostrados en la figura I.17:

PACIENTE: 13/09/2014

Modo de compensación: ☐ Isoefecto para tumor ☒ Isoefecto para OAR

COMPENSACIÓN:

Sesiones antes de la interrupción: 15
Sesiones interrumpidas: 5
ses/día: 1

Dosis por fracción: 2.12 (Gy)
Durante las siguientes: 8 (sesiones) Sesiones extras: 0

DBE.f.t 49.11 (Gy) Δ DBE -2.2 % **DBE.f.s** 93.39 (Gy) Δ DBE 3.2 %

Fig.I.17 Solución de compromiso para acercarnos a la efectividad original del tumor, con toxicidad tolerable para OAR: aumentar a 2.12 Gy/sesión para el resto de sesiones sin añadir ninguna extra. Este “ajuste fino” se consigue si se selecciona isoeffecto para OAR en el modo de compensación

Es decir, con esta nueva dosis por sesión para las siguientes 8 sesiones nos quedaríamos a sólo un 2% de la DBE objetivo para tumor sin poner en riesgo la médula ya que la DBEfinal para este OAR no superaría los 95 Gy₂. Este “ajuste fino” mejora la

aproximación a la consecución de los objetivos propuestos. Esta sería mejor solución que no llevar a cabo ningún tipo de compensación.

I.4 Conclusiones

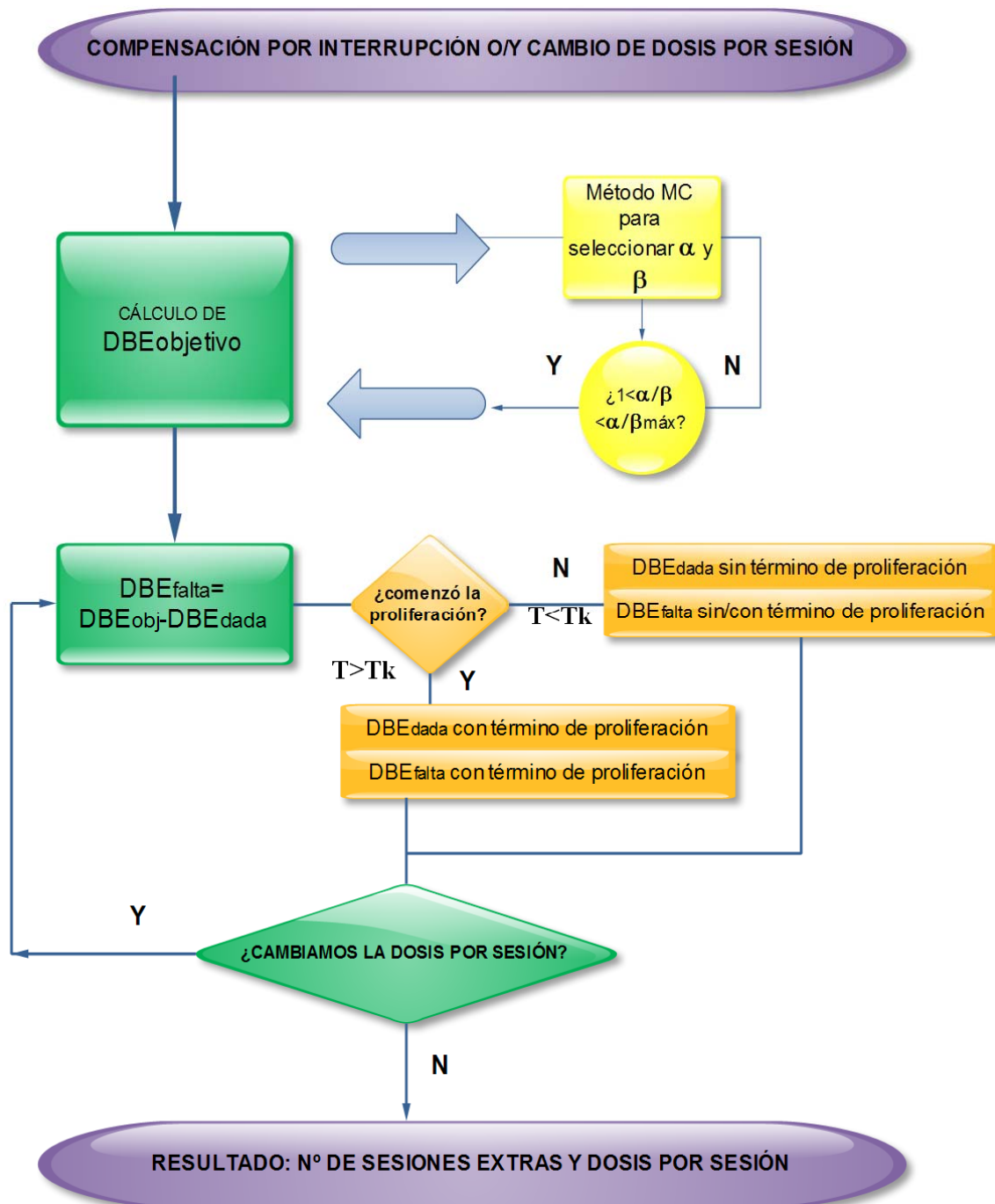
La DBE es un concepto que permite que dos esquemas de irradiación con diferente fraccionamiento se puedan comparar si tienen igual valor del cociente α/β . Un mismo valor de DBE muestra, pues, el isoeffecto sobre tumor o sobre tejido sano de dos esquemas diferentes. Aquí radica la utilidad de la DBE en la compensación de interrupciones o errores que tienen lugar durante la impartición de los tratamientos en Radioterapia (RT).

Como hemos visto en los diferentes ejercicios propuestos, la aplicación LQlab se presenta como una herramienta flexible que puede ofrecer diferentes soluciones para la gestión de interrupciones, errores en los tratamientos o, simplemente, cambio en los fraccionamientos por diferentes cuestiones clínicas.

Como dicen Dale y cols. (2002), los métodos de compensación radiobiológica, cuando se tienen que utilizar, son mejores que no utilizar ningún método, pero hay que tener en cuenta las simplificaciones que se realizan en los mismos y la imprecisión de los parámetros radiobiológicos utilizados. El método que aquí seguimos asume un valor de **Tpot** constante a lo largo del tratamiento, se utiliza un factor de reparación incompleta que puede que no resuma perfectamente esta contribución al daño sobre el tumor o el tejido y se considera que el cálculo de la DBE no está influido por la heterogeneidad de dosis sobre el órgano a estudio. Todo esto hace que la precaución, el sentido común y la experiencia clínica complementen la información que la aplicación de dichos métodos aporta en la gestión de interrupciones y errores en los tratamientos radioterápicos. La mejora del conocimiento de los parámetros radiobiológicos se podrá aplicar directamente a la aplicación.

ANEXO I

Mapa del proceso del cálculo de compensaciones



MÓDULO II

HISTOGRAMAS EQUIVALENTES.

II.1. Introducción

Los valores de dosis de tolerancia en órganos críticos en uso en la práctica clínica establecidas para esquemas de fraccionamiento estándar (2 Gy por sesión, 5 sesiones por semana (Emami y cols, 1991) relacionan la distribución de dosis con sus efectos biológicos. Si el esquema de irradiación utilizado en un tratamiento no es estándar, para poder utilizar las métricas tradicionales sobre Histogramas Dosis-Volumen (HDV), es necesaria la participación de los histogramas equivalentes, es decir, la transformación de los valores del HDV del fraccionamiento no estándar en otros valores de HDV correspondientes a un fraccionamiento estándar que produjera el mismo efecto biológico que el primero.

Uno de los asuntos más complejos de la Radioterapia (RT) consiste en la correlación de la información física que dan los Sistemas de Planificación de Tratamientos (SPT) y el efecto biológico (Emami y cols, 1991; Bentzen y cols., 2010).

La distribución de dosis en el paciente se calcula en un espacio tridimensional y sus efectos sobre los tejidos necesitan de la dimensión temporal para su correcta evaluación. A pesar de este hecho comúnmente reconocido, se siguen utilizando las medidas sobre los HDV como herramienta principal para la aceptación o el rechazo de una planificación de un tratamiento radioterápico, aunque estos HDV no muestren información espacio-temporal ni tengan significado biológico.

El propósito de este estudio es establecer unas pautas que nos ayuden a establecer si la información que nos aporta el HDV de los SPT para los tejidos sanos es insuficiente y, en caso afirmativo, complementarla con los llamados histogramas equivalentes y con la dosis uniforme equivalente generalizada (gEUD) que es el valor de la dosis que, dada uniformemente en el mismo número de sesiones que la distribución no uniforme, produciría el mismo efecto biológico (Niemierko, 1999). Para ello, en primer lugar, usando el método propuesto por Wheldon y cols. (Wheldon y cols., 1998), estudiaremos dos casos donde esta información complementaria del HDV equivalente resulta útil para tomar decisiones clínicas. En segundo lugar, señalaremos las limitaciones de dicho método de cálculo del HDV e introduciremos un nuevo método que las evite, mostrando algunas aplicaciones clínicas. Finalmente, estableceremos la forma de cálculo de la gEUD que se puede introducir en un SPT como parámetro de uso en la optimización de tratamientos. El valor de la gEUD está condicionado por la forma de cálculo del HDV

II.2 Método de cálculo de los histogramas equivalentes

Los conceptos de dosis equivalentes e histogramas equivalentes han sido definidos desde hace tiempo (Fowler, 1986; Wheldon y cols., 1998), pero su uso está raramente extendido entre los servicios de oncología radioterápica y, por tanto, su aplicación clínica es muy pequeña. En muchos centros se hace abuso de las tolerancias establecidas para esquemas estándar sobre los HDV cuando se aplican en esquemas no estándar. Ejemplos de estas tolerancias establecidas para un esquema estándar son: para pulmón se suele utilizar la condición de que el volumen del mismo que está irradiado con 20 Gy o más (V_{20}) no supere el 20 %, o para médula que menos de 1 cm³ de la misma reciba 45 Gy.

La aplicación LQlab transforma el HDV de un tratamiento con esquema de fraccionamiento no estándar en un HDV equivalente utilizando el modelo Lineal-Cuadrático (modelo LQ). Como vimos en la introducción de la tesis, para construir un HDV, el rango de valores de dosis esperado se divide en intervalos equiespaciados. Para cada intervalo, los volúmenes de los vóxeles que reciben la dosis dentro del intervalo se acumula en el elemento apropiado de una matriz o *bin* (Dryzmala y col., 1991).

Partimos de la idea de que dos HDV son equivalentes si ambos esquemas producen el mismo efecto biológico, es decir, dan lugar a la misma fracción de supervivencia celular. Utilizando el modelo LQ tenemos que (Fowler, 1986):

$$dos(i)_{2Gy} = \frac{dos(i)_{dGy}(\alpha + d \cdot \beta)}{(\alpha + 2 \cdot \beta)} \quad (II.1)$$

Donde $dos(i)_{2Gy}$ es la dosis total de cada *bin* de un HDV transformado, $dos(i)_{dGy}$ es la dosis total de cada *bin* del HDV de esquema no estándar y d es la dosis por sesión de dicho esquema ($d \neq 2$ Gy). Los parámetros α y β son los parámetros radiobiológicos del modelo LQ.

II.2.1 Aplicaciones del método de cálculo a casos clínicos

Para ejecutar este módulo del programa, que realiza la transformación de un HDV correspondiente a un fraccionamiento no estándar en otro HDV equivalente, es necesario acceder a los datos del HDV diferencial (con el volumen expresado en cm^3) del fraccionamiento no estándar proveniente del SPT. Se necesita seleccionar los parámetros radiobiológicos asociados a la complicación del Órgano de Riesgo representado en el HDV. La aplicación necesitará como parámetro de entrada el valor de la dosis por sesión original de dicho histograma, que servirá de escala al eje de abscisas para la representación gráfica. Presentamos dos casos clínicos donde se evidencian los posibles errores que se pueden cometer si se aplican tolerancias derivadas de fraccionamientos estándar a HDV de fraccionamiento no estándar:

Caso Clínico 1:

Paciente que después de haber recibido radioterapia hace un año con un esquema de fraccionamiento 30/10x3 Gy en la zona dorsal, tiene que ser tratada de nuevo con el mismo esquema en la zona torácica. Después de planificar el nuevo tratamiento se muestra con la luz de campo que ambos planes se solapan en las zonas de penumbra (Figura II.1, las líneas continuas indican campos anteriores y las punteadas campos posteriores) y que, según el HDV que muestra el SPT, el valor máximo de dosis en la médula es 41.34 Gy (figura 2) ¿Se puede aceptar el tratamiento si se usa como tolerancia 45 Gy en menos de 1 cc. de médula?

Para responder a esta pregunta hemos de transformar este HDV con fraccionamiento a 3 Gy en un HDV equivalente y, así, poder aplicar las

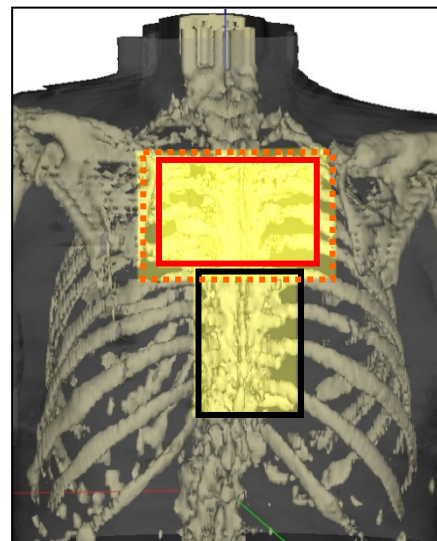


Figura II.1 Solapamiento de campos en la reirradiación del caso clínico 1.

dosis de tolerancia según los valores habitualmente utilizados, Figura II.2.

En el gráfico se observa que, con los parámetros radiobiológicos utilizados (Kehwar, 2005), más de 1 cm³ de médula son irradiados con 48 Gy, valor que incumple la restricción que nos hemos impuesto. Este resultado obliga a modificar el plan de tratamiento de modo que el HDV equivalente satisfaga la dosis de tolerancia en la médula.

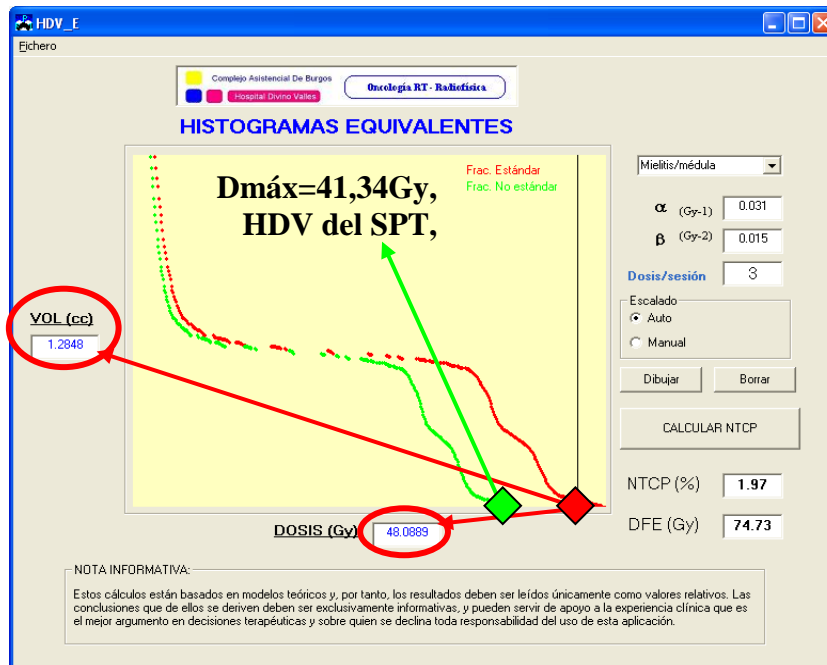


Figura II.2 Representación gráfica del HDV Equivalente (rojo) para el Caso Clínico 1.

Caso Clínico 2: Paciente con carcinoma epidermoide en la cavidad oral que interrumpe durante 4 días el tratamiento después de 10 sesiones. Se realiza un cálculo de compensación de esta interrupción y se decide añadir una sesión extra al final de la fase en la que se ha producido la interrupción (1ª fase: 43.2/24x1.8 Gy).

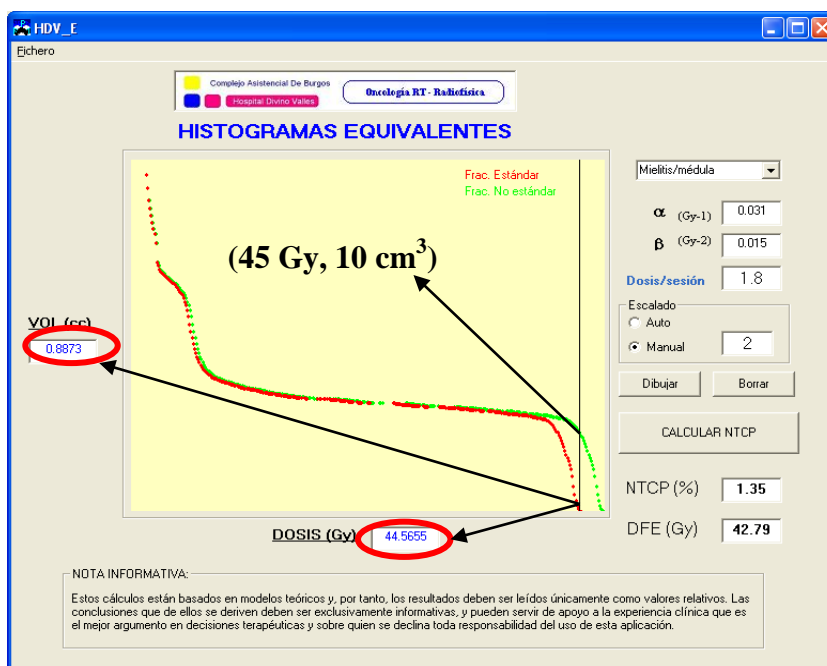


Figura II. 3 Representación gráfica del HDV Equivalente (rojo) del Caso Clínico 2.

El problema que se plantea es que al añadir esta sesión extra, el HDV del SPT indica que el contorno medular sobrepasa lo tolerable según el criterio ya mencionado.

Como podemos apreciar en la Figura II.3, según la curva denominada **Frac No estándar**, que corresponde al esquema 45/25x1.8 Gy (obtenido del SPT), se irradian 10 cm³ con 45 Gy, pero al transformar el HDV a uno equivalente a 2 Gy, denominado en el gráfico como **Frac. Estándar**, comprobamos que se irradian 0.89 cm³ con sólo 44.6 Gy, valor que está dentro de tolerancia. Teniendo en cuenta estos resultados se podría añadir una sesión extra en esta fase.

Una pregunta que surge de manera inmediata es ¿cuándo es más necesaria la transformación de los HDV? Para responder a esta cuestión veamos la siguiente proposición:

Si un tejido o tumor tiene un α/β pequeño, entonces el fraccionamiento será importante en el efecto biológico del tratamiento, más importante cuanto mayor sea la dosis por fracción. Si el α/β es grande el fraccionamiento será poco importante en el efecto biológico del tratamiento.

Demostración: De la ecuación anterior, para tejido sano, tenemos que:

$$\frac{D_{2Gy}}{Di} = \frac{\alpha + \beta \cdot di}{\alpha + \beta \cdot 2} \quad (II.2)$$

Representando esta relación en función del cociente α/β para cuatro valores diferentes de di obtenemos las curvas de la Figura II.4. En ella vemos que para α/β pequeño el valor del cociente D_{2Gy}/Di se aleja de la unidad (zona 1) y este alejamiento es mayor para mayores valores de la dosis por fracción. Del mismo modo, para grandes valores de α/β apreciamos que el cociente converge a la unidad siendo esta convergencia mayor para menores valores de la dosis por fracción (zona 2).

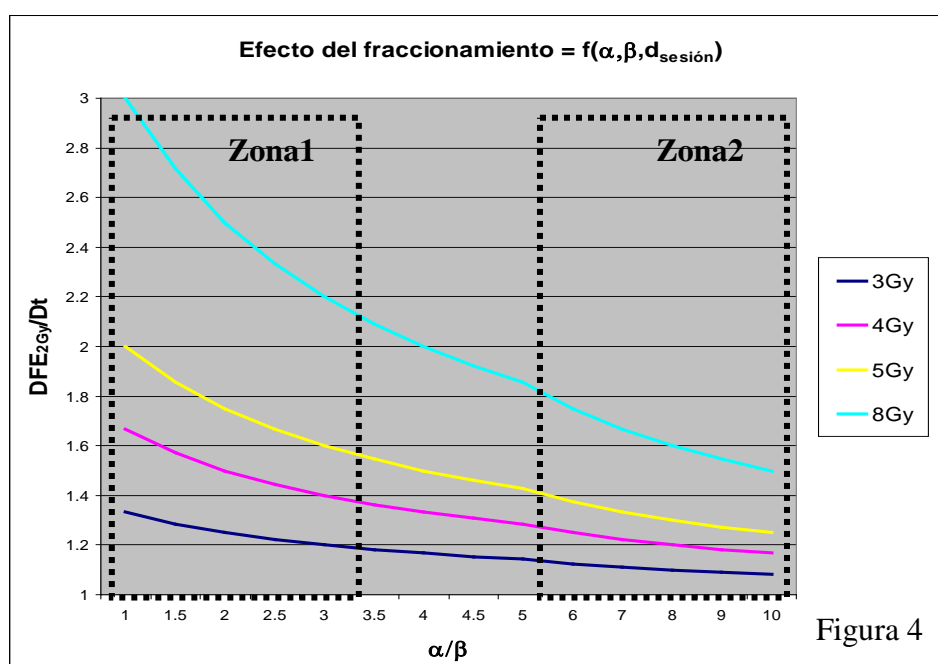


Figura II.4. Efecto del fraccionamiento en función de los valores del cociente α/β .

Dicho de otro modo, los histogramas equivalentes, estarán más alejados de los HDV de dosis física (los que representan los SPT independientemente de la dosis por sesión) para tejidos de respuesta lenta a la radiación, es decir, aquellos con α/β pequeño. Esto se puede ver en la Figura II.5, donde se muestra el HDV de un fraccionamiento no estándar y sus equivalentes para valores de dosis por fracción de 3, 4, 5 y 8 Gy. En la Figura II.6, se muestran los HDV equivalentes a 2 Gy para tejidos con α/β grande (>5) también para los mismos valores de dosis por fracción. En la Figura II.6 podemos comprobar lo contrario, es decir, los histogramas equivalentes estarán más cercanos a los HDV con $d' \neq 2$ Gy para tejidos cuya respuesta a la radiación sea rápida. La separación del HDV estándar aumenta, como era de esperar, cuanto mayor es el valor de la dosis por fracción.

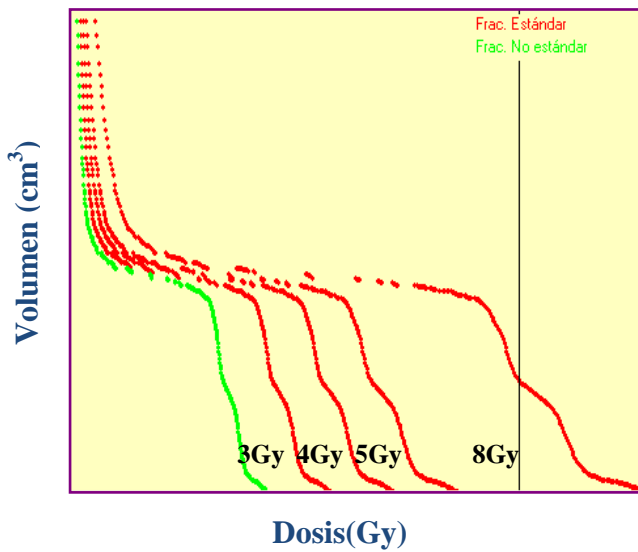


Figura II.5. Separación entre HDV equivalentes para diferentes dosis por sesión para α/β pequeño.

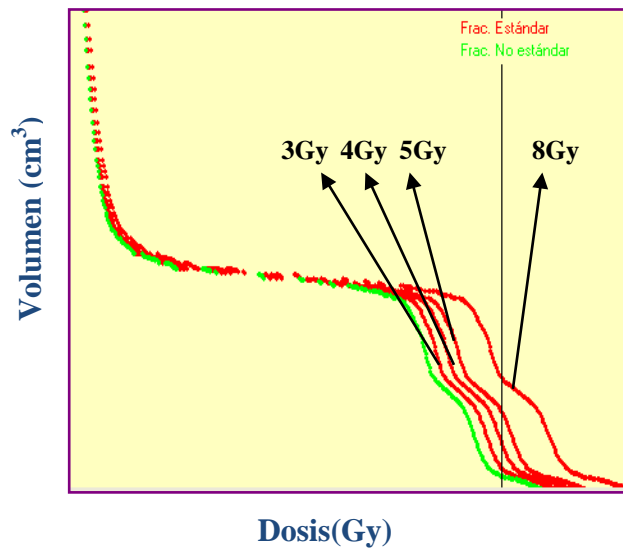


Figura II.6. Separación entre HDV equivalentes para diferentes dosis por sesión para α/β grandes.

Veamos también otra proposición que se deriva de la idea de los histogramas equivalentes.

Si dos Histogramas Dosis-Volumen (HDV) son iguales con diferentes fraccionamientos, entonces tienen efectos biológicos diferentes.

Demostración (Reducción al absurdo): Supongamos que dos HDV iguales con diferentes fraccionamientos tienen efectos biológicos iguales, es decir, igual valor de supervivencia celular, igual efecto. Utilizando la ecuación de isoeffecto corregida por el efecto de tiempo (Yaes, 1989), tendremos:

$$\begin{aligned} \alpha \cdot D + \beta \cdot D \cdot d - \frac{\ln 2}{T_d} \cdot T_{TOT} + \frac{\ln 2}{T_d} \cdot T_k &= \\ &= \alpha \cdot D' + \beta \cdot D' \cdot d' - \frac{\ln 2}{T_d} \cdot T'_{TOT} + \frac{\ln 2}{T_d} \cdot T_k \end{aligned} \quad (\text{II.3})$$

Donde D y D' son las dosis absorbidas totales, T_{TOT} y T'_{TOT} son los tiempos totales en los dos esquemas de fraccionamiento y Tk indica el tiempo que transcurre desde que se inicia el tratamiento y empieza la repoblación.

Si los HDV son iguales, entonces $D = D'$ y, a partir de la ecuación (II.3), obtenemos:

$$\beta \propto \frac{n - n'}{d - d'} < 0 \quad (II.4)$$

Donde n y n' son los números de sesiones de los distintos fraccionamientos. Si se mantiene la hipótesis entonces $d > d'$ implica que $n < n'$ y viceversa, por tanto $\beta < 0$ siempre, resultado absurdo ya que en el modelo LQ tanto el parámetro α como el β son positivos.

II.2.2. Limitaciones del método de cálculo del histograma equivalente

El método de cálculo utilizado, como se ha dicho anteriormente, es el basado en la ecuación II.1. Posteriormente a su formulación, el comité del TG166 de la Asociación Americana de Física Médica (AAPM) (Li y cols., 2012) propusieron una modificación al mismo para tener en cuenta las variaciones de la dosis por fracción en los diferentes volúmenes elementales, vóxeles, de un volumen blanco o de un órgano de riesgo (OAR), ya que la dosis por fracción de cada vóxel no es d Gy sino $dos(i)_{dGy} / n$, siendo n el número de fracciones. De modo que la ecuación II.1 quedaría sustituida por la siguiente:

$$dos(i)_{2Gy} = \frac{dos(i)_{dGy} (\alpha + (dos(i)_{dGy} / n) \cdot \beta)}{(\alpha + 2 \cdot \beta)} \quad (II.5)$$

Podemos ver unos casos clínicos de lo que sucede si comparamos los resultados de los dos métodos presentados basados en la ecuación (II.1) y en la (II.5).

En las figuras II.7 y II.8 se muestran los HDV de las dosis absorbidas así como los transformados usando las ecuaciones (II.1) y (II.5), en el caso de la médula en un tratamiento con un esquema de fraccionamiento de 30 Gy en 10 sesiones (figura II.7), y en el caso del pulmón para un tratamiento de mama con esquema de fraccionamiento de 39.9 Gy en 15 fracciones (figura II.8).

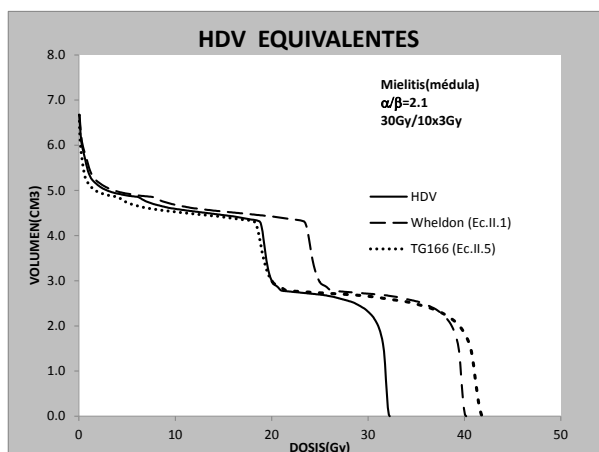


Fig.II.7. HDV de dosis física e HDV equivalentes según las ecuaciones II.1 y II.5.

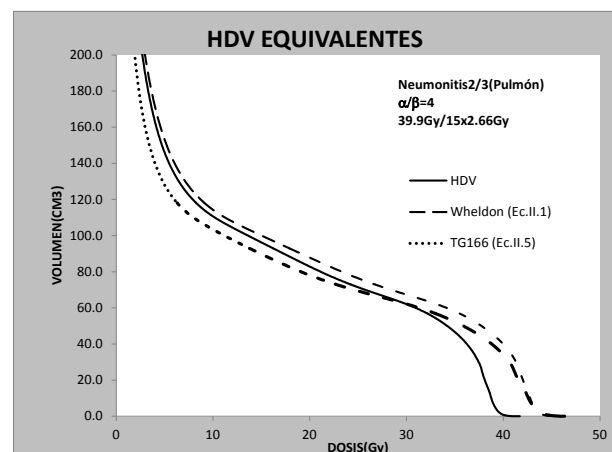


Fig.II.8. HDV de dosis física e HDV equivalentes según ecuaciones II.1 y II.5.

Se puede ver en ellas que el histograma transformado según la ecuación (II.1) está siempre por encima del que corresponde a la distribución de dosis absorbida física porque el cociente de la ecuación (II.1) es siempre superior a la unidad. También podemos observar que el HDV sin transformar se cruza con el HDV transformado según la ecuación (II.5). Esto puede conducir a resultados contradictorios si se usan estos últimos para aplicar los criterios de tolerancia, por ejemplo $V_{20} < 20\%$ (Graham y cols., 1999). En el caso del pulmón de la figura II.8, vemos que V_{20} para el HDV de dosis física sin transformar es mayor que el V_{20} del transformado según la ecuación (II.5).

Por otra parte, las dosis de tolerancia (D_T) de los fraccionamientos estándar (Marks y cols., 2010) se pueden extrapolar para otras dosis por fracción igualando las expresiones de los efectos biológicos para los dos esquemas de irradiación. Por ejemplo, en el caso del pulmón con $\alpha/\beta = 4$ Gy (Bentzen y cols., 2000), la limitación correspondiente a $V_{20} < 20\%$ para un valor de dosis por fracción de 2.66 Gy la podemos obtener a partir de:

$$D_T \cdot \left(1 + \frac{2.66}{\alpha / \beta}\right) = 20 \cdot \left(1 + \frac{2}{\alpha / \beta}\right) \quad (\text{II.6})$$

De la ecuación (II.6) podemos derivar que la restricción $V_{20} < 20\%$ para un esquema con 2 Gy por fracción se transforma en $V_{18} < 20\%$ para un esquema con 2.66 Gy por fracción. Sin embargo, como podemos ver en la figura II.8, si el HDV correspondiente a la dosis absorbida está por encima del HDV transformado la limitación de $V_{20} < 20\%$ para 2 Gy por fracción no se puede traducir a $V_{18} < 20\%$ para 2.66 Gy por fracción. Aquí observamos la contradicción que lleva consigo la transformación propuesta en la ecuación (II.5). Esto se debe a que esta forma de transformación del HDV tiene en cuenta la variación de la dosis por fracción en cada vóxel del volumen considerado en el esquema de tratamiento no estándar prescrito pero no en el estándar usado de referencia, es decir asume que en este último se depositan 2 Gy diariamente en el volumen blanco o en los órganos de riesgo, lo que no sucede en una situación real.

II.3. Nuevo método de cálculo de histogramas equivalentes

Para resolver las limitaciones expuestas en el apartado anterior hemos introducido un nuevo método de cálculo del HDV equivalente (Pizarro y Hernández, 2014). En él, además de tener en cuenta las variaciones en la dosis por fracción que recibe cada vóxel en el tratamiento no estándar prescrito, también las tiene en cuenta en el tratamiento de referencia estándar. Es decir, considera que no es 2 Gy la dosis por fracción de cada vóxel del blanco u OAR, sino $dos(i)_{2Gy}/n_{2Gy}$ en el esquema iso-efectivo de 2 Gy con n_{2Gy} fracciones. De esta manera, la ecuación usada en la transformación sería la siguiente:

$$dos(i)_{2Gy} = \frac{dos(i)_{dGy} (\alpha + (dos(i)_{dGy} / n) \cdot \beta)}{(\alpha + (dos(i)_{2Gy} / n_{2Gy}) \cdot \beta)} \quad (\text{II.7})$$

En ella hay dos incógnitas: $dos(i)_{2Gy}$ y n_{2Gy} . Podemos calcular n_{2Gy} para un caso particular de la ecuación (II.7), igualando la expresión del efecto biológico para los dos esquemas de fraccionamiento de una irradiación homogénea:

$$2 \cdot n_{2Gy} \cdot (\alpha + 2 \cdot \beta) = d \cdot n \cdot (\alpha + d \cdot \beta) \quad (II.8)$$

Y, por lo tanto, obtenemos

$$n_{2Gy} = n \cdot \frac{d \cdot (\alpha + d \cdot \beta)}{2 \cdot (\alpha + 2 \cdot \beta)} \quad (II.9)$$

Sustituyendo la ecuación (II.9) en la ecuación (II.7) obtenemos una ecuación cuadrática cuya incógnita es $dos(i)_{2Gy}$. La solución positiva de dicha ecuación es la única con sentido físico.

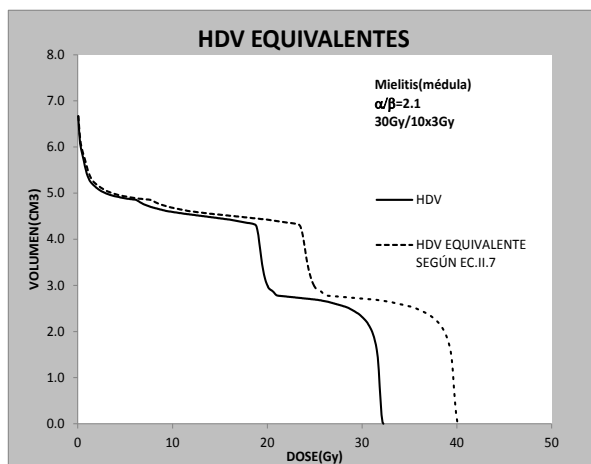


Fig.II.9 HDV de dosis física y su equivalente según ecuación II.7 para médula.

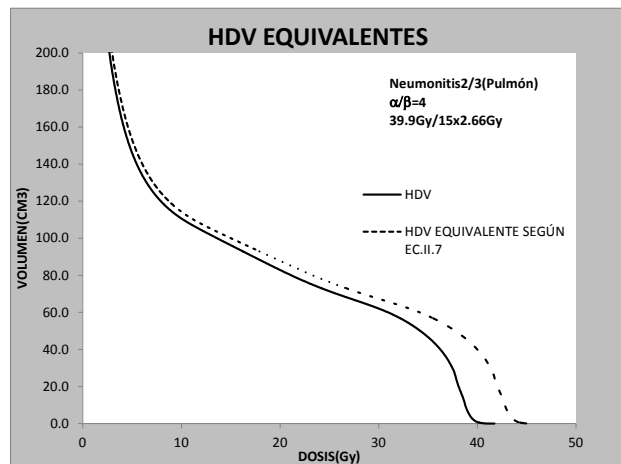


Fig.II.10 HDV de dosis física y su equivalente según ecuación II.7 para pulmón.

En las figuras II.9 y II.10 se muestran los HDV calculados a partir de la dosis absorbida y los equivalentes transformados usando el nuevo método propuesto usando la ecuación (II.7). Podemos ver que estos últimos HDV transformados permanecen siempre por encima de los primeros, de modo que las curvas obtenidas y las dosis de tolerancia extrapoladas a partir de la dosis biológica equivalente se comportan de manera coherente.

II.3.1 Aplicaciones clínicas del nuevo método de cálculo

A partir de las figuras II.7 a II.10, podemos ver que los resultados del método propuesto por Wheldon y cols.(Wheldon y cols., 1998) se aproximan bastante a los obtenidos con el nuevo método propuesto, pero para valores de dosis por fracción superiores a 2 Gy existen diferencias importantes desde el punto de vista radiobiológico. Por ejemplo, la figura II.11 muestra el HDV transformado según la ecuación (II.1) y la ecuación (II.7) en el caso del tratamiento de un pulmón con dosis por fracción de 6.58 Gy.

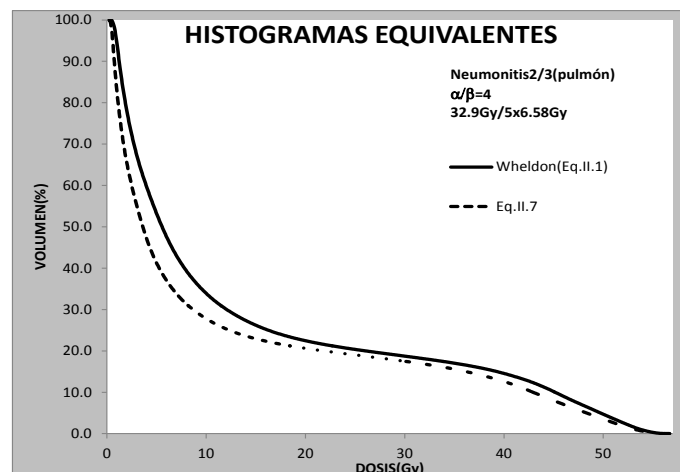


Fig.II.11 HDV equivalentes transformados según las ecuaciones II.1 y II.7 para pulmón y fraccionamiento alto.

Como se observa en la figura II.11, las diferencias entre ambos métodos son evidentes. Desde un punto de vista clínico se ha publicado (Wang y cols., 2006; Scahlhenckamp y cols., 2007), que la dosis media pulmonar (MLD) y el porcentaje de volumen de pulmón que reciba 5 Gy o más (V_5) o 10 Gy o más (V_{10}) están correlacionados significativamente con la producción de neumonitis en el tratamiento. En el ejemplo expuesto, la MLD y el V_5 del HDV transformado según la ecuación (II.1) son 13.5 Gy y 53.2 %, respectivamente, y para los transformados a partir de la ecuación (II.7) son 11.6 Gy y 41.3 %, respectivamente. Por lo tanto, los factores predictivos de la neumonitis son bastante diferentes para los métodos considerados.

El nuevo método propuesto es el único de los presentados que transforma el HDV de la dosis absorbida física en un HDV equivalente, basado en el modelo LQ, que tiene en cuenta la diferente dosis por fracción que recibe cada vóxel tanto en el fraccionamiento del tratamiento prescrito como en el fraccionamiento estándar de referencia. Este método nuevo se puede usar para analizar la dosis de tolerancia de los OAR sin necesidad de extrapolar las dosis de tolerancia. Es más práctico y completo tener a la vista la información total que ofrece un HVD transformado que basarse en un único valor dosis de tolerancia extrapolada. Se pueden encontrar diferencias clínicas entre los resultados de la aplicación de ambos métodos a partir de dosis por fracción superiores a 2 Gy.

II.4 Dosis uniforme equivalente generalizada (gEUD)

El concepto de Dosis Uniforme Equivalente (EUD) (Niemierko, 1997) es otro concepto utilizado para resumir el HDV en un escalar. Por definición, la EUD es la dosis uniforme que, dada en el mismo número de sesiones que otra distribución no uniforme, produciría el mismo efecto radiobiológico.

El uso de este concepto requiere correlacionar dicho valor con las toxicidades producidas sobre los tejidos sanos. Este concepto, definido en principio para tumores, se extendió para todo tipo de órganos bajo el concepto conocido como Dosis Uniforme

Equivalente generalizada (gEUD) definido también por Niemierko (Niemierko, 1999), de modo que:

$$gEUD = \left(\sum_1^N v_i D_i^a \right)^{1/a} \quad (II.10)$$

Donde v_i es el volumen relativo del órgano al que corresponde el HDV que recibe una determinada dosis total D_i . El parámetro a es específico del órgano considerado y está relacionado con el efecto volumen. Valores de este parámetro podemos encontrarlos en (Li y cols., 2012).

La última versión de la aplicación LQlab que se presenta en este trabajo calcula este valor según la ecuación (II.10).

Si se calcula la gEUD a partir de un HDV transformado, equivalente desde el punto de vista radiobiológico a otro, como se ha visto en los primeros apartados de este módulo, esta gEUD quedará también transformada.

Como ya hemos visto, la dosis por bin de un HDV con una dosis por sesión $ds \neq d_{ref}$ se transforma a otra dosis por bin para el HDVequivalente utilizando la siguiente ecuación:

$$Di(HDV_{equivalente}, d_{ref}) = Di(HDV_{original}, ds) \cdot \frac{\alpha + \beta \cdot ds}{\alpha + \beta \cdot d_{ref}} \quad (II.11)$$

La gEUD del HDV equivalente [podemos denominarlo $gEUD_{d_{ref}}$ o $gEUD_{2Gy}$ por seguir con la nomenclatura iniciada por Fowler para la dosis biológica equivalente (DBE) (Fowler, 1986), se obtendrá de la siguiente relación:

$$\begin{aligned} gEUD_{d_{ref}} &= \left(\sum_1^N v_i D_i^a \right)^{1/a} = \left(\sum_1^N v_i \left(D_i \cdot \frac{\alpha + \beta \cdot ds}{\alpha + \beta \cdot d_{ref}} \right)^a \right)^{1/a} = \\ &= \left(\frac{\alpha + \beta \cdot ds}{\alpha + \beta \cdot d_{ref}} \right) \left(\sum_1^N v_i D_i^a \right)^{1/a} = gEUD \cdot \left(\frac{\alpha + \beta \cdot ds}{\alpha + \beta \cdot d_{ref}} \right) \end{aligned} \quad (II.12)$$

El concepto de gEUD puede ser útil para comparar diferentes planificaciones ya que consiste en un único valor numérico que indica cómo de uniforme es la distribución de dosis, también puede ser útil para optimizar planificaciones utilizándolas tanto para OAR como para volumen blanco de planificación de tratamiento (PTV), minimizando unas y maximizando otras, pero en lo que se refiere al uso de las tolerancias tradicionales de uso sobre HDV de fraccionamiento estándar no aportan nada nuevo si no existe una correlación entre el dato numérico $gEUD_{2Gy}$ y dichas tolerancias.

Otro análisis que nos parece interesante consiste en estudiar la influencia de la elección del método de transformación del HDV en el cálculo de la gEUD. La siguiente tabla recoge los datos de gEUD con los diferentes métodos de transformación calculados sobre las estructuras de referencia generadas en un maniquí estándar definido en el anexo AIII.1 y reproducido del Report166 de la AAPM (LI y Cols, 2012) para verificación de cálculos de diferentes parámetros radiobiológicos, entre ellos la gEUD:

Tabla II.1 Valores calculados de gEUD en función del método utilizado para la transformación del HDV.

	PTV_RECT	RECT_1	RECT_2	TRIANG
Mét. Ec.II.5	74.79	60.02	53.31	35.17
Mét. Ec.II.1	72.64	60.4	54.89	41.28
Mét. Ec.II.7	72.71	60.29	54.77	40.92

Como podemos apreciar en esta tabla sólo para el contorno denominado TRIANG, el contorno con distribución de dosis más heterogénea, el valor de la gEUD difiere de manera significativa entre el método de transformación que se sugiere en el documento TG166 (Ec.II.5) y el que sugieren Pizarro y Hernández o Wheldon, Ec.II.7 y Ec.II.1, respectivamente.

II.5 Cálculo de los histogramas equivalentes y de gEUD en la aplicación LQlab

Para ejecutar la aplicación en este módulo del programa (véase el gráfico de la aplicación en la figura II.12) es necesario obtener previamente el HDV diferencial del fraccionamiento no estándar proveniente del SPT, con el volumen expresado en cm^3 . Es preciso seleccionar los parámetros radiobiológicos asociados a la complicación del OAR representado en el HDV. La aplicación también necesita como parámetro de entrada el valor de la dosis por sesión original de dicho HDV que servirá para fijar la escala del eje de abscisas en la representación gráfica. En la figura II.12 también se observa que para calcular el valor de la gEUD es necesario introducir el parámetro α asociado al OAR en cuestión.

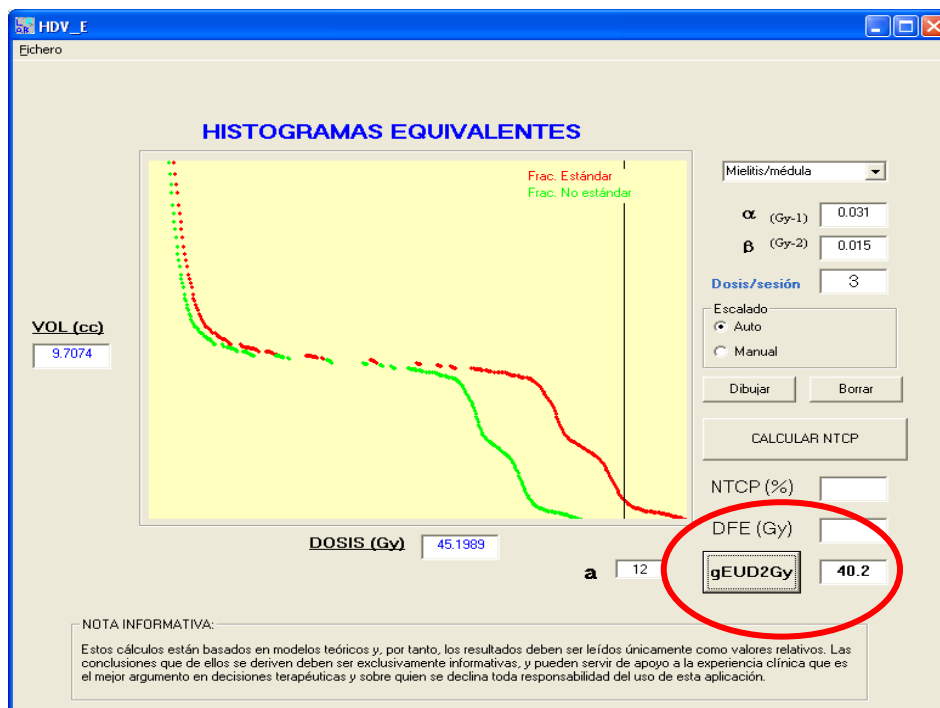


Fig. II.12 Ventana de representación gráfica de HDV equivalentes y cálculo de la gEUD_{2Gy} pulsando sobre el botón que lo indica.

II.6 Conclusiones

En los casos donde los valores α/β de los tejidos a analizar sean pequeños el fraccionamiento juega un papel importante en el efecto biológico y los HDV se deberían complementar con los llamados HDV equivalentes a 2 Gy, con el fin de aplicar las tolerancias comúnmente aceptadas de manera correcta.

El método nuevo introducido para determinar los HDV equivalentes presenta ventajas de uso en la práctica clínica tanto por sus resultados, más acordes a la realidad que otros métodos anteriores, como el suministrar una información más completa para tener en cuenta las tolerancias de los OAR.

El concepto de gEUD permite resumir en un único valor cómo de uniforme es la distribución de dosis. El método de transformación de un HDV a su equivalente influye en el resultado del valor de gEUD obtenido, habiendo encontrado más variación en las estructuras estudiadas que presentan una distribución de dosis más heterogéneas.

MODULO III

ESTUDIO DE LA PROBABILIDAD DEL CONTROL TUMORAL(TCP) EN RADIOTERAPIA FRACCIONADA. INTRODUCCIÓN DEL PARÁMETRO σ_β .

III.1 Introducción

La finalidad de los tratamientos radioterápicos consiste en dar la máxima dosis posible al tumor, con las mínimas complicaciones para el tejido sano. Por ello, en radioterapia son menos relevantes las distribuciones de dosis que las probabilidades de control local, denominadas probabilidad de control tumoral (TCP) y probabilidad de complicación de tejido sano (NTCP)(Nahum, 1994). En este módulo nos centraremos en la determinación de la TCP.

El modelo teórico

Si consideramos que la probabilidad de supervivencia celular de clonógenos sea nula como condición necesaria para el control de un tumor con un tratamiento de radioterapia, tenemos que la probabilidad de control de un tumor (TCP) puede ser descrita mediante la estadística de Poisson (Munro and Gilbert, 1961):

$$TCP = \frac{(N_s)^0 \cdot e^{-N_s}}{0!} = e^{-N_s} \quad (\text{III.1})$$

Donde N_s es la media de células que sobreviven a la irradiación, es decir, es el producto del número de clonógenos antes de la irradiación (N) por la fracción de supervivencia. Esta supervivencia descrita por el modelo Lineal-Cuadrático (modelo LQ) (Barendsen, 1982) se expresa como:

$$N_s = N_0 \cdot \exp(-\alpha \cdot d - \beta \cdot d^2) \quad (\text{III.2})$$

Donde N_0 es la población inicial de clonógenos, d es la dosis por sesión y α y β son los parámetros de ajuste de la curva de supervivencia asociados a la radiosensibilidad de los tejidos irradiados. Si se administran N sesiones, tendremos:

$$\begin{aligned} N_s &= N_0 \cdot \exp(-\alpha \cdot N \cdot d - \beta \cdot N \cdot d^2) \\ N_s &= N_0 \cdot \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D \cdot d) \end{aligned} \quad (\text{III.3})$$

siendo D la dosis total recibida. Si consideramos que la supervivencia depende, no sólo del esquema de irradiación (de la dosis por sesión d y la dosis total D), sino que también lo hace del tiempo de duración del tratamiento (T_{tot}), del tiempo a partir del cual

comienza la proliferación tumoral (T_k) y del tiempo potencial de duplicación tumoral (T_{pot}) tendríamos (Yaes, 1989) que la ecuación (III.1) se transforma en:

$$TCP = \exp \left[-N_0 \cdot \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D \cdot d + \gamma T) \right] \quad (III.4)$$

Donde,

$$\gamma = \ln 2 / T_{pot} \quad y \quad T = T_{ToT} - T_K \quad (III.5)$$

La ecuación (III.4) sólo es válida para valores de $T_{tot} > T_K$.

Para una distribución de dosis heterogénea, el número de células supervivientes se puede calcular para volúmenes elementales (j) independientes, de forma que la dosis para cada uno de ellos puede considerarse constante e igual a D_j . De esta manera, la probabilidad de control tumoral se puede expresar como el producto de las probabilidades de control en cada intervalo de dosis. El rango de valores de dosis esperado se divide en intervalos equiespaciados para construir un histograma dosis-volumen (HDV). Para cada intervalo, los volúmenes de los vóxeles que reciben la dosis dentro del intervalo se acumula en el elemento apropiado de una matriz o *bin* (Dryzmala y col., 1991). Es decir,

$$TCP = \prod_j TCP_j = \prod_j \exp \left[-N_{0,j} \cdot \exp(-\alpha \cdot D_j - \beta \cdot d \cdot D_j + \gamma \cdot T) \right] \quad (III.6)$$

El valor apropiado del intervalo de dosis (tamaño del *bin*) depende de la estructura representada en el HDV. La experiencia indica que un 1 % de la dosis de prescripción es razonable. Si $D=50$ Gy intervalos cada 0.5 Gy son suficientes, pero 2 Gy puede ser excesivo (Dryzmala y col., 1991).

Algunos trabajos en esta área (Sanchez-Nieto y Nahum, 2000; Macías y Wals, 2008) han considerado una distribución de probabilidad para el parámetro de radiosensibilidad α con el fin de expresar la variabilidad de la radiosensibilidad entre pacientes, de modo que el parámetro β cambia linealmente con α es decir, $\alpha/\beta = \text{constante}$. Trabajando en esta línea, hemos desarrollado un módulo dentro de LQlab para calcular las TCP a partir de un histograma de dosis física-volumen. Con el fin de expresar las variaciones de radiosensibilidad entre pacientes, hemos introducido no sólo una distribución de probabilidad para pesar los valores que tome el parámetro α sino también, otra para los valores β , definiendo unas condiciones de compatibilidad entre α y β , para cualquier tipo de tejido (Pizarro y cols. 2005). En este trabajo compararemos los valores de la TCP, así obtenidos, con aquellos en los que se considera al parámetro α como único parámetro que expresa este tipo de variaciones. También veremos cómo cambia la TCP cuando cambiamos el criterio de compatibilidad o la desviación estándar de los valores del parámetro β (σ_β).

III.2 Material y métodos

El programa desarrollado toma los histogramas diferenciales ($D_j(\text{cGy})$, $V_j(\text{cm}^3)$) proporcionados por el Sistema de Planificación de Tratamientos (SPT) y le aplica las ecuaciones anteriores para calcular la TCP con los parámetros radiobiológicos que se

dispone en la literatura (Wigg, 2001; QUANTEC, 2010). En el anexo III.1 se presenta el proceso seguido para calcular los valores de la TCP con la aplicación diseñada LQlab y se describe el control de calidad que se ha seguido para comprobar la bondad de los cálculos realizados.

Tomemos como histograma para el cálculo de la TCP el del volumen blanco de planificación del tratamiento (PTV) y, para simplificar los cálculos, supongamos que la densidad clonogénica (ρ_{cl}) sea constante en todo el volumen de cálculo, cumpliéndose que, para cada elemento de dosis (*bin*) del histograma el número de clonógenos inicial es:

$$N_{0,j} = \rho_{cl} \cdot V_j \quad (III.7)$$

El siguiente paso es seleccionar los valores que pueden tomar el parámetro α y el parámetro β . De la bibliografía podemos tomar los valores medios de estos parámetros junto a sus desviaciones estándar. Los valores α_i y β_k serán seleccionados de modo que cumplan los siguientes criterios:

$$\begin{aligned} 0 < \alpha_i &\leq \bar{\alpha} + 2 \cdot \sigma_{\alpha} \\ 0 < \beta_k &\leq \bar{\beta} + 2 \cdot \sigma_{\beta} \end{aligned} \quad (III.8)$$

el límite superior se ha elegido $2 \cdot \sigma$ con el fin de tener un amplio rango de valores y hemos eliminado los valores negativos por carecer de significado radiobiológico. Con estos valores podemos hallar todos los cocientes posibles entre α y β , y se ha eliminado, para el cálculo, aquellos que no son apropiados. En general, hemos descartado aquellos cocientes que no cumplan el siguiente criterio:

$$1 \leq \frac{\alpha_i}{\beta_k} \leq \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{MÁX}. \quad (III.9)$$

De esta manera, hacemos que el cociente α/β tenga distintos valores para un mismo tumor, es decir, $\alpha/\beta \neq \text{constante}$, hipótesis que creemos razonable si tenemos en cuenta que los tumores reales suelen estar compuestos por diferentes células divididas en compartimentos, en diferente fase del ciclo y distinto grado de hipoxia (Nahum, 1994).

Ante la incertidumbre de los parámetros radiobiológicos, lo adecuado sería que el valor $(\alpha/\beta)_{MÁX}$ fuese ajustado, para cada tumor, por datos clínicos recogidos durante años de tratamientos. Ante la falta de estos datos, el programa toma, por defecto, $(\alpha/\beta)_{MÁX}$ igual al doble del cociente de los valores medios de α y β que aparecen en la bibliografía. Es decir,

$$\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{MÁX} = 2 \cdot \left(\frac{\bar{\alpha}}{\bar{\beta}}\right) \quad (III.10)$$

Este valor puede ser modificado por el usuario, por ejemplo, cuando cuente con información clínica.

El modo en que obtenemos todos los α_i/β_k es mediante la generación de cada α_i y β_k mediante un sencillo método de Monte Carlo que explicamos en el Anexo III.2. Según las restricciones (III.8) y (III.9) que hemos impuesto, la distribución más apropiada es una que sea asimétrica. Existen varias candidatas como distribución asimétrica, por ejemplo la distribución de Weibull y Log-normal. En el anexo III.3 se detalla la generación de α_i y β_k según la distribución de Weibull a partir de sus coeficientes Λ y θ que particularizan la distribución para cada tumor. En el anexo III.4 se analiza la generación de α_i y β_k a través de la distribución Log-normal; en este último anexo, además, se comparan algunas distribuciones de frecuencia de α_i y β_k obtenidas usando Weibull y Log-normal y se justifica el uso de utilizar la distribución de Weibull para generar los valores de α y β .

Tras la generación de α y β mediante Weibull calculamos la TCP según la ecuación (III.6), simulando la distribución mediante 1000 sucesos. El resultado es un conjunto de valores de TCP de los que se puede calcular la media y la desviación típica (que tomaremos como incertidumbre del proceso de medida).

III.3 Resultados y discusión

Con el fin de apreciar los efectos de incluir en la formulación una distribución en el parámetro β , hemos comparado este modelo, al que denominamos $\alpha/\beta \neq \text{constante}$, con el modelo habitual en el que se utiliza sólo la distribución en el parámetro α para expresar la variabilidad de la población y donde el parámetro β cambia según $\alpha/\beta = \text{constante}$.

En las tablas III.1 y III.2, mostramos, como ejemplo de los resultados de algunos tratamientos, la TCP calculada a partir de cinco histogramas de pulmón y cinco de próstata según los dos modelos. También se describe el esquema de irradiación y los parámetros radiobiológicos utilizados. Para el caso del pulmón, tabla III.1, las variaciones entre ambos métodos tienen diferencias de hasta 10 puntos, siendo los valores de la TCP menores para $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. En este caso, de la ecuación (III.10) tenemos que $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}} = 23 \text{ Gy}$.

Tabla III.1 TCP de un tumor de pulmón(Adenocarcinoma). Parámetros Radiobiológicos:

$\alpha = 0.45 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.038 \text{ Gy}^{-2}$, $\sigma_\alpha = 0.32 \text{ Gy}^{-1}$, $\sigma_\beta = 0.033 \text{ Gy}^{-2}$, $\rho = 10^7 \text{ cél./cm}^3$, $T_p = 5 \text{ días}$, $T_k = 12 \text{ días}$ (Terry and Peters, 1992) Esquema de irradiación: 50 Gy a 2 Gy por sesión, cinco sesiones por semana, $T_{\text{tot}} = 35 \text{ días}$.

HISTOGRAMAS	TCP(%) Modelo $\alpha/\beta = 12 \text{ Gy}$	TCP(%). Modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. (α/β) _{MÁX} = 23 Gy.
PTV1	40.7 ± 1.9	33.1 ± 2.4
PTV2	42.2 ± 1.7	34.9 ± 1.3
PTV3	36.6 ± 2.0	28.7 ± 1.9
PTV4	37.7 ± 0.8	29.6 ± 2.0
PTV5	37.9 ± 1.3	30.6 ± 1.1

En la figura III.1 se muestra cómo varía la TCP, para un PTV dado, en los dos modelos $\alpha/\beta \neq \text{constante}$ y $\alpha/\beta = \text{constante}$ en función de $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}}$ (para el modelo $\alpha/\beta = \text{constante}$, este parámetro no representa el valor máximo que toma el cociente, sino el valor utilizado para el cálculo; esta aclaración vale para el resto de figuras donde aparezca dicho parámetro). Podemos apreciar que el primer método varía de modo creciente con el aumento del valor $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}}$, mientras que para el método $\alpha/\beta = \text{constante}$ encontramos lo contrario:

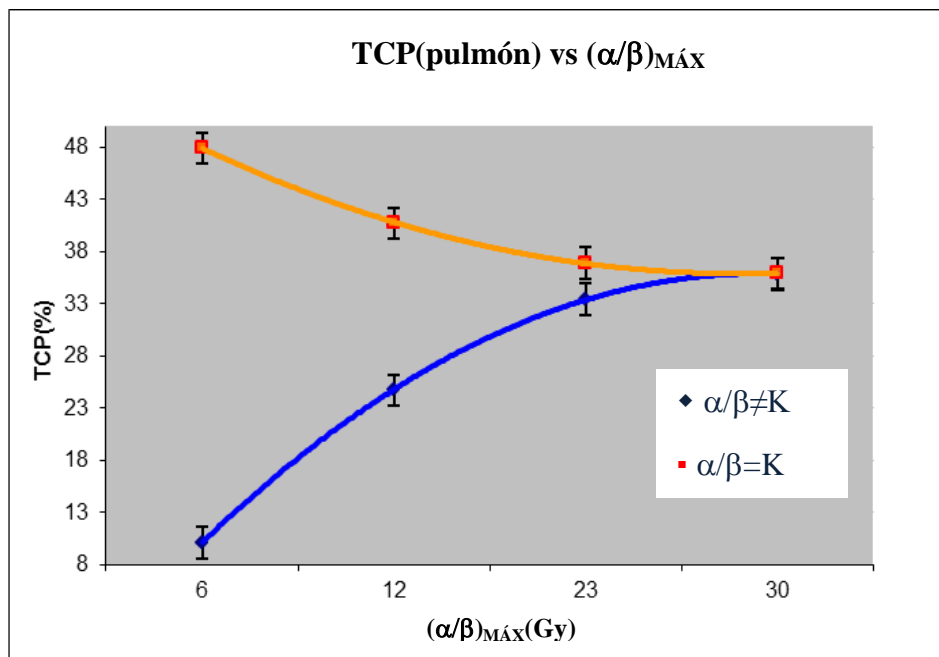


Figura III.1 TCP(pulmón) frente a $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}}$, usando los Modelos $\alpha/\beta \neq \text{constante}$ ($\alpha/\beta \neq K$) y $\alpha/\beta = \text{constante}$ ($\alpha/\beta = K$). $\sigma_\beta = 0.033 \text{ Gy}^{-2}$.

En el caso de la próstata, tabla III.2, vemos grandes diferencias en el valor absoluto de la TCP, como máximo, de 28 puntos, a favor del método $\alpha/\beta \neq \text{constante}$, con $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}} = 6.0 \text{ Gy}$, según la ecuación (III.10).

Tabla III.2. TCP de un tumor de próstata (Adenocarcinoma). Parámetros Radiobiológicos:

$\alpha = 0.31 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.103 \text{ Gy}^{-2}$, $\sigma_\alpha = 0.27 \text{ Gy}^{-1}$, $\sigma_\beta = 0.028 \text{ Gy}^{-2}$, $\rho = 10^8 \text{ cél./cm}^3$ $T_p = 30 \text{ días}$, $T_k = 12 \text{ días}$. [Brenner and Hall, 1999]. Esquema de irradiación: 7400 cGy a 200 cGy por sesión, cinco sesiones por semana, $T_{\text{tot}} = 52 \text{ días}$.

HISTOGRAMAS	TCP(%) Modelo $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$	TCP(%). Modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}} = 6.0 \text{ Gy}$
PTV1	52.3 ± 1.1	80.1 ± 1.1
PTV2	55.7 ± 1.7	85.6 ± 1.0
PTV3	54.5 ± 1.3	82.8 ± 1.2
PTV4	53.7 ± 1.7	82.6 ± 1.1
PTV5	53.0 ± 1.5	81.2 ± 1.1

En la figura III.2, vemos variaciones en la TCP para ambos métodos con la variación de $(\alpha/\beta)_{MÁX}$ para un PTV dado. En esta figura se aprecian las mismas tendencias que en la figura III.1, pero con un menor gradiente en la curva para el método $\alpha/\beta \neq \text{constante}$.

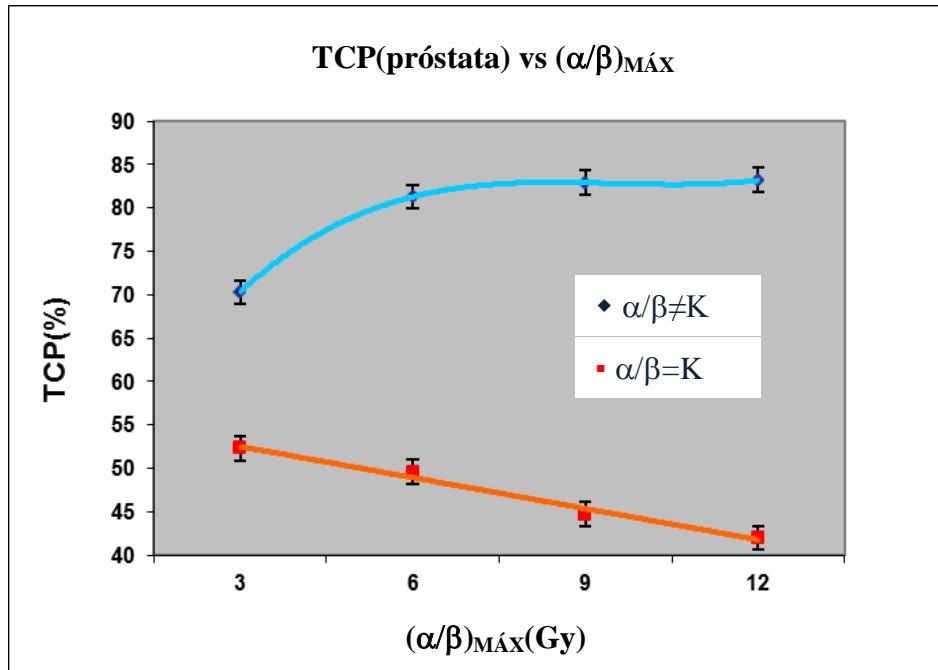


Figura III.2 TCP(próstata) frente a $(\alpha/\beta)_{MÁX}$, usando los Modelos $\alpha/\beta \neq \text{constante}$ ($\alpha/\beta \neq K$) y $\alpha/\beta = \text{constante}$ ($\alpha/\beta = K$). $\sigma_\beta = 0.028 \text{ Gy}^{-2}$.

Por otro lado, veamos cómo influye el valor de σ_β en el resultado de la TCP, en el modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. En la figura III.3 se muestra cómo varía la TCP en el caso del pulmón cuando cambia el valor σ_β . Podemos ver que existe un ligero incremento en la TCP con el aumento de la dispersión del parámetro β . En el caso de los tratamientos de próstata (figura III.4) existe una importante disminución de la TCP con el incremento de σ_β .

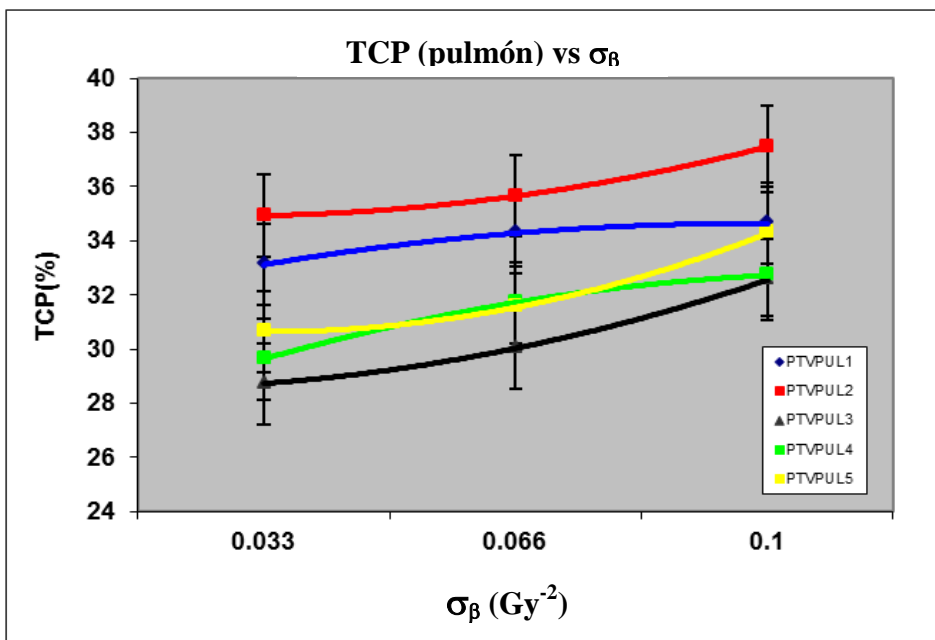


Figura III.3 TCP(pulmón) frente a σ_β , usando el Modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. $(\alpha/\beta)_{MÁX} = 23 \text{ Gy}$.

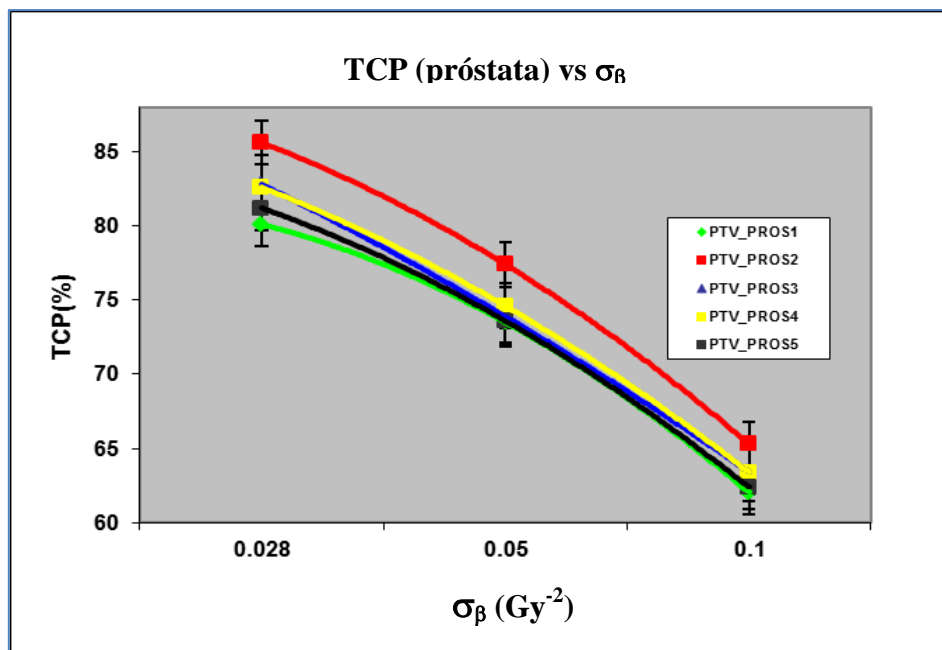


Figura III.4 TCP(próstata) frente a σ_β , usando el Modelo $\alpha/\beta \neq \text{constante}$. $(\alpha/\beta)_{\text{MÁX}} = 6.0 \text{ Gy}$.

De la figuras III.3 y III.4 vemos que la variación de σ_β influye en los valores calculados de la TCP, y que esta influencia es mayor para próstata que para pulmón. Esto coincide con lo publicado por otros autores (Xiong y cols. 2005) que señalan que el mayor efecto tiene lugar para la próstata donde α/β es muy bajo.

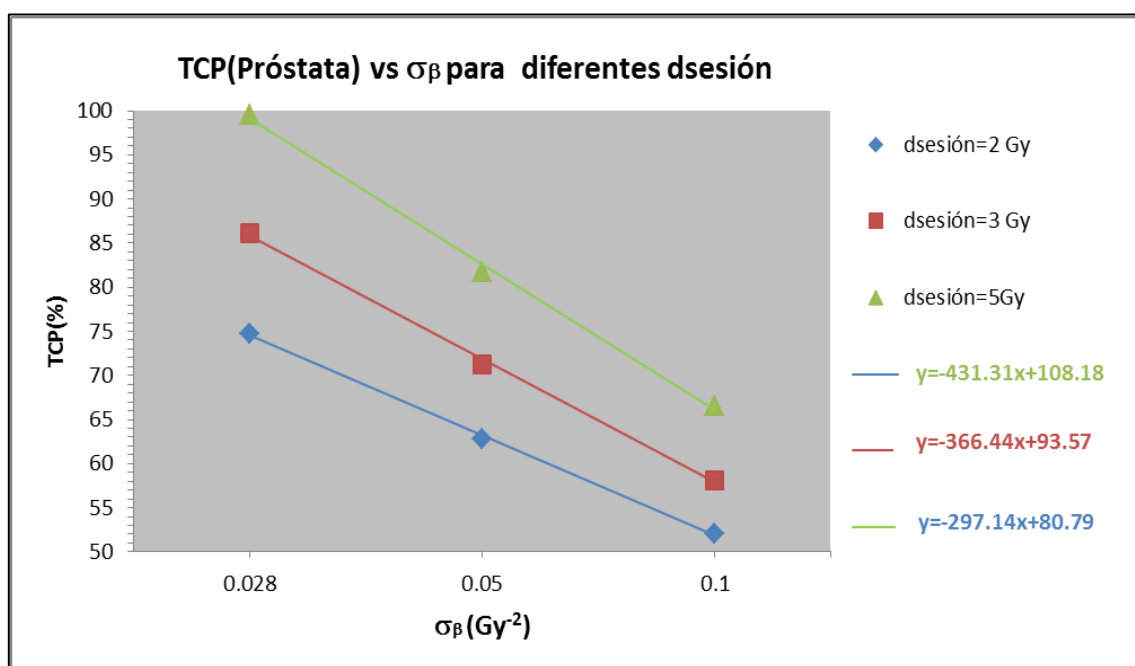


Figura III.5 Influencia de σ_β en la TCP para diferentes dosis por sesión.

Hemos estudiado la influencia de la variabilidad de β en un tratamiento de próstata con dosis por fracción superior a la estándar respecto a otro con un valor de dosis por fracción de 2 Gy, en los que la dosis total ha sido de 70 Gy. La figura III.5 muestra que la TCP disminuye cuando aumentamos σ_β y que esta disminución es mayor cuanto mayor es la dosis por sesión. Esto coincide con lo señalado por otros autores (Xiong y cols., 2005). Las pendientes de las curvas son los términos que acompañan a la variable independiente de las tendencias lineales, cuyas ecuaciones se muestran en la leyenda. La curva con mayor pendiente (en valor absoluto) indica mayor influencia de σ_β sobre la TCP; ésta corresponde a la de mayor dosis por sesión ($d_{\text{sesión}} = 5$ Gy). Por tanto, para esquemas hipofraccionados, con α/β pequeño (como el de próstata), el término β juega un papel importante en el cálculo de la TCP y la variación con σ_β debería considerarse.

Por otro lado, la razón de que para próstata la TCP disminuya con σ_β , mientras que para pulmón aumente, tiene que ver con que, en general, la variación entre pacientes (σ_β) hará que la curva dosis-respuesta TCP tenga menos pendiente. Como se muestra en la figura III.6, la pendiente de esta curva con σ_β cercano a cero (prácticamente sin variación entre pacientes para β) es mayor que para $\sigma_\beta=0.033$. Esto tiene como consecuencia que aquellos resultados de TCP que estén por encima del 50 % (como ocurre en la próstata) verán disminuir sus valores con el incremento de σ_β . Por el contrario, los resultados de TCP que estén por debajo del 50 % (caso del pulmón) verán aumentar su valor con el incremento de σ_β .

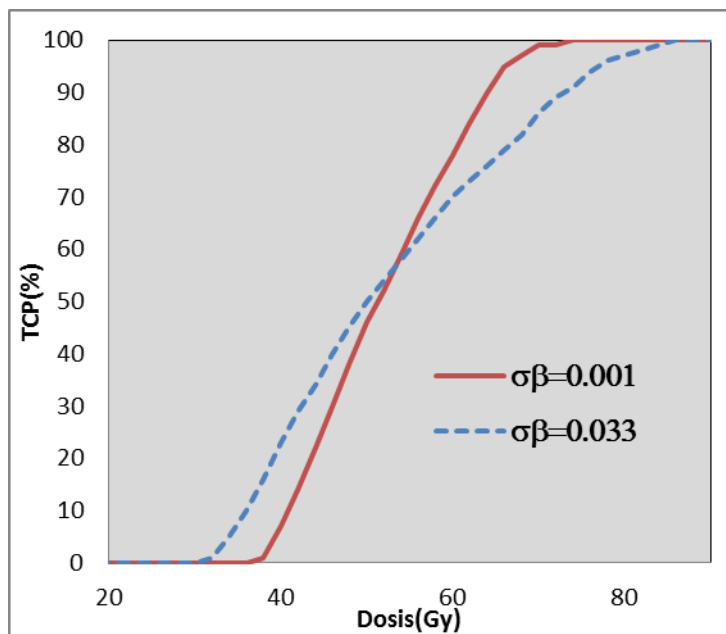


Fig. III.6. Disminución de la pendiente de la curva dosis-respuesta con la variación entre pacientes del parámetro β

III.4 Conclusiones

En el módulo del programa LQlab presentado en este capítulo, para tener en cuenta la variación que puede haber entre pacientes del parámetro β , y no sólo del α , hemos introducido una distribución de probabilidad para pesar los posibles valores que tome el parámetro β , definiendo unas condiciones de compatibilidad entre α y β para cualquier tipo de tejido.

Se presenta como varían los resultados del cálculo de la TCP al tener en cuenta dicha variación y no sólo la del parámetro α , así como variando el criterio de compatibilidad o la desviación estándar del parámetro β . Al aumentar esta última, la variación de la TCP no va siempre en el mismo sentido sino que puede aumentar o disminuir según el tipo de tratamiento considerado. Los resultados así obtenidos en el cálculo de la TCP son, teóricamente, más acordes con la realidad ya que, desde un punto de vista radiobiológico el modelo α/β distinto de constante permite una mayor versatilidad a la hora de definir un tumor a partir de sus parámetros pues se puede encontrar diferentes valores del cociente α/β para un mismo tumor dependiendo, por ejemplo, del grado de hipoxia en el que se encuentren sus células.

ANEXO III.1

A. Proceso para calcular valores de TCP con la aplicación LQlab

El proceso de cálculo con la aplicación tiene tres pasos. Primero, se ha de abrir un HDV diferencial. Segundo, se ha de seleccionar el tipo de efecto radiobiológico que lleva asociado los valores de los parámetros radiobiológicos adecuados para el cálculo. En tercer lugar, se ha de indicar cuál es el esquema de fraccionamiento. En la siguiente figura se señala la ubicación de dichos pasos. Por último, habrá que pulsar el botón “TCP”.

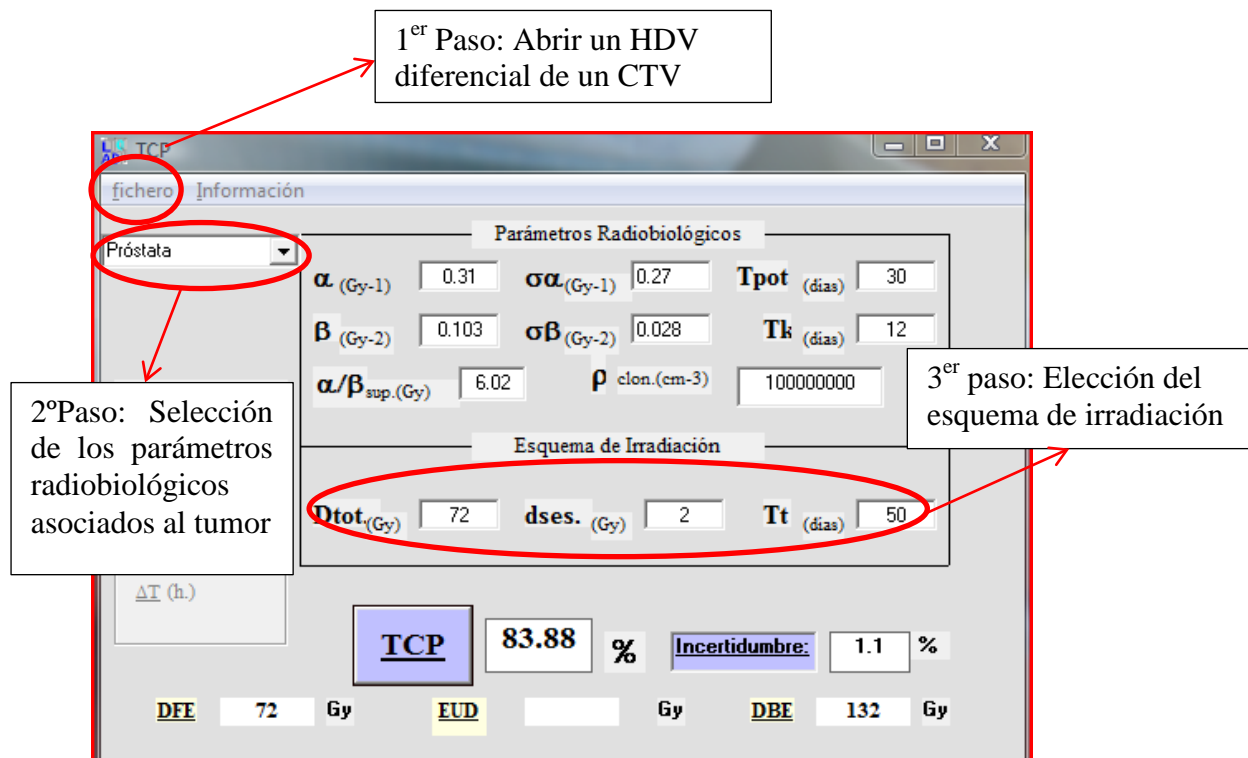


Fig.AIII.1.1 Pasos del proceso de cálculo de la TCP en la aplicación LQlab.

B. Proceso de aceptación del módulo de cálculo TCP para LQlab.

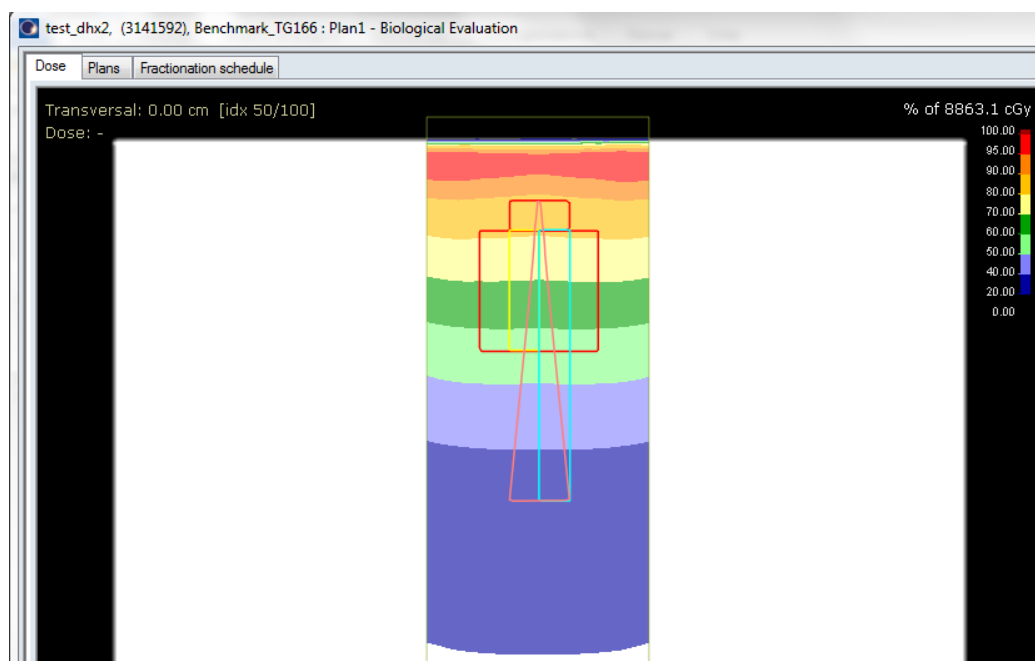
Con el fin de validar el método de cálculo de la TCP, se han comparado los valores obtenidos con los calculados con otros sistemas de planificación siguiendo el método propuesto por el grupo de trabajo 166 de la AAPM (Li y cols. 2012). Aunque este método no tiene en cuenta la desviación estándar de los parámetros α y β , nos permite tener información de la bondad del método de cálculo inicial que, posteriormente, se ha mejorado para tener en cuenta la variación de los parámetros que existe realmente entre los pacientes.

Siguiendo dicho método, se utiliza un maniquí cúbico sobre el que se contornean figuras geométricas muy sencillas con el fin de que sean fácilmente reproducibles en cualquier sistema de planificación. Estas estructuras se detallan en la siguiente tabla (reproducida el grupo de trabajo 166 de la AAPM (Li y cols. 2012):

Tabla AIII.1.1 Detalles de las estructuras definidas sobre el maniquí de referencia

	Dimensiones (cm)	Coordenada X rango (cm)	Coordenada X rango (cm)	Profundidad rango (cm)
PTV Rectangle	4 x 4 x 2	De -2 a 2	De -2 a 2	De 4 a 6
Rectangle 1	2 x 4 x 8	De -2 a 0	De -2 a 2	De 6 a 14
Rectangle 2	2 x 2 x 18	De 0 a 2	De -2 a 2	De 6 a 24
Triangle 1	4 x 4 (base) x 20	0 x 0 a profundidad 4 y de -2 a 2 a profundidad 24	De -2 a 2	De 4 a 24

Se utiliza un haz de 6 MV, campo 20 cm x 20 cm y Distancia Fuente-Superficie=100 cm, normalizado al 100 % a una profundidad de 6 cm sobre el eje. En la siguiente figura podemos observar cómo se distribuye la dosis en un corte axial en el eje de haz y los contornos de las estructuras definidas sobre la que extraeremos los HDV. Esta distribución se obtuvo del planificador ECLIPSE, algoritmo AAA, versión 11.0.31.



FigAIII.1.2 Distribución de dosis y estructuras sobre el maniquí Benchmark utilizado para la comprobación de los modelos radiobiológicos.

Los HDV generados por el planificador se usan para los cálculos del valor TCP según las ecuaciones descritas en este trabajo y según las ecuaciones (5)-(8) del documento de la AAPM. Los parámetros de entrada del modelo radiobiológico se detallan en la tabla siguiente, reproducida de la publicación del grupo de trabajo de Li y cols. (2012):

Tabla AIII.1.2 Valores de los parámetros utilizados para el cálculo de la TCP para las estructuras indicadas.

	PTV Rectangle	Rectangle1
D50 (Gy)	63.3	44.2
γ	5	1.6
α/β (Gy)	10	10
serialidad	N/A	N/A
ÍNDICE	TCP	TCP
Valor (%)	94.1	80.3

Donde D_{50} se define como la dosis que depositada de manera homogénea genera una respuesta del 50 % y γ es un valor asociado a la pendiente de la curva dosis-respuesta que se define como el gradiente de la curva dosis –respuesta normalizada y evaluada en D_{50} . Estos parámetros se han de traducir en valores de número de clonógenos, N_0 , y valores de α y β para el modelo utilizado en LQlab. La manera de hacer esto es a través de las propias definiciones. Veamos:

De la definición de D_{50} tenemos:

$$TCP = 0.5 = Exp(-N_0 Exp(-\alpha \cdot D_{50} - \beta \cdot \frac{D_{50}^2}{n})) \quad (AIII.1.1)$$

Por cuestiones de simplicidad se ha obviado el término relativo al tiempo, ya que en los modelos con los que se compara tampoco lo tienen en cuenta.

En el documento también se considera que en este desarrollo el valor de β tienda a 0 (aproximación que resta rigor matemático al paso de un modelo de cálculo a otro, no obstante veremos que dicha aproximación no afecta excesivamente a los resultados).

Entonces, de la ecuación AIII.1.1 se deriva que:

$$D_{50} = D_0 \cdot (LnN_0 - LnLn2) \quad (AIII.1.2)$$

con D_0 definido como la dosis promedio que da lugar a un impacto letal por unidad subfuncional o célula clonogénica (Adamus-Gorka, 2008), por tanto,

$$\alpha = \frac{1}{D_0} = \frac{LnN_0 - LnLn2}{D_{50}} \quad (AIII.1.3)$$

O bien,

$$\alpha = \frac{LnN_0 - LnLn2}{D_{50} (1 + 2/(\alpha / \beta))} \quad (AIII.1.4)$$

Si transformamos el HDV a su equivalente según Li y cols. (2012):

$$LQED_i = D_i \cdot \frac{(1 + (D_i / n) / (\alpha / \beta))}{1 + 2 / (\alpha / \beta)} \quad (\text{AIII.1.5})$$

Por otro lado, de la definición de γ , tenemos:

$$\gamma = D_{50} \cdot \frac{\partial TCP(D_{50})}{\partial D} \stackrel{\text{si } \beta \rightarrow 0}{=} \frac{Ln2}{2} (LnN_0 - LnLn2) \quad (\text{AIII.1.6})$$

Utilizando estas ecuaciones y los parámetros de la Tabla AIII.1.1 tenemos que para el PTV_rectangle: $\alpha=0.19 \text{ Gy}^{-1}$ y $\rho=1277527 \text{ cm}^{-3}$. Sustituyendo estos valores en el programa LQlab y dando el valor $Tk=56$, para no tener en cuenta el término temporal, ya que éste se anularía ($Tt-Tk=56-56=0$), tendremos que:

The screenshot shows the LQlab software interface with the following data:

Parámetros Radiobiológicos		
α (Gy-1)	0.19	$\sigma\alpha$ (Gy-1)
β (Gy-2)	0.019	$\sigma\beta$ (Gy-2)
$\alpha/\beta_{sup.}$ (Gy)	10	ρ clon.(cm-3)
$Tpot$ (días)	100	Tk (días)
Esquema de Irradiación		
$Dtot$ (Gy)	72	$dses.$ (Gy)
Tt (días)	56	

Fraccionamiento:
☒ Estándar
☐ Hiperfrac.
 Frac/día
 ΔT (h.)

TCP 94.77 %
 Incertidumbre: 0 %

EUD 83 Gy **gEUD** 75.3 Gy **DBE** 85 Gy

Fig.AIII.1.3. Resultado del cálculo de la TCP para la aplicación LQlab, según los parámetros radiobiológicos de la estructura PTV_RECTANGLE definidos en la aceptación.

Y, del mismo modo para la estructura Rectangle 1, LQlab da una respuesta que se muestra en la figura AIII.1.4:

The screenshot shows the LQlab TCP calculation interface. It includes a menu bar with 'fichero' and 'Información'. The main area is divided into sections: 'CLASE DE TUMOR' (a dropdown menu), 'Fraccionamiento' (with radio buttons for 'Estándar' and 'Hiperfrac.'), and 'Parámetros Radiobiológicos' (containing fields for α , $\sigma\alpha$, β , $\sigma\beta$, α/β , T_{pot} , T_k , and ρ). Below this is the 'Esquema de Irradiación' section with fields for D_{tot} , $d_{ses.}$, and T_t . At the bottom, the results are displayed: 'TCP' is 81.61%, 'Incertidumbre' is 0%, and 'a' is -10. At the very bottom, three values are shown: 'EUD' 81 Gy, 'gEUD' 56.9 Gy, and 'DBE' 85 Gy.

Fig.AIII.1.4 Resultado del cálculo de la TCP para la aplicación LQlab, según los parámetros radiobiológicos para la estructura RECTANGLE1 definidos en la aceptación.

Podemos resumir en una tabla AIII.1.3 los valores de TCP obtenidos por los diferentes modelos de los sistemas de planificación sobre los contornos seleccionados:

TablaAIII.1.3 Resultados del cálculo de la TCP para las estructuras seleccionadas según diferentes modelos de cálculo utilizados por diferentes sistemas de planificación.

	PTV_RECTANGLE	RECTANGLE_1
PINNACLE	94.1	80.3
ECLIPSE	93.6	80
LQ_LAB	94.77	81.61

Donde PINNACLE es el sistema de planificación utilizado para los cálculos por Li y cols (2012) y ECLIPSE es otro sistema de planificación utilizado, con algoritmo AAA v11.0.31, con el que se comparan los resultados.

Como se puede ver en la figura y tabla anteriores, LQlab reproduce las condiciones de cálculo de los citados autores cuando no se tiene en cuenta la dispersión de parámetros α y β , $\sigma\alpha$ y $\sigma\beta$, respectivamente, y un valor de α/β constante (LQlab no puede dar valor cero a la dispersión de α y β , por ello se ha utilizado el valor 0.001 para estas dispersiones con el fin de no generar un error en la aplicación). Por otro lado, en los modelos con los que se ha comparado LQlab se ha utilizado el valor relativo del volumen para llevar a cabo los cálculos, es decir, el volumen asociado a cada bin de energía/ volumen total. Hemos adaptado LQlab a esta circunstancia, pero sería más correcto, desde un punto de vista dimensional, utilizar el valor absoluto del volumen en

cm^3 ya que si N_0 se define como el número de clonógenos/ cm^3 , dimensionalmente el producto $[N_0 \cdot V_i]$ nos indica el número de clonógenos.

Como hemos visto, el programa LQlab es una buena aproximación a los módulos de evaluación biológica de los planificadores estudiados y, además, tiene herramientas que lo hacen muy flexible en el sentido de que el usuario puede modificar los parámetros del modelo para tener en cuenta la variabilidad de los mismos interpacientes.

ANEXO III.2

Generación de números pseudoaleatorios.

Para poder obtener por sorteo los parámetros de radiosensibilidad α y β , distribuidos según una determinada función, es necesaria la participación de números aleatorios que se distribuyen en el intervalo unidad. El método Monte Carlo necesita contar con la participación de números aleatorios o series de números aleatorios. Un número lo consideraremos aleatorio cuando es un valor particular de una variable continua aleatoria distribuida en el intervalo unidad (Reaside, 1976).

El método al que recurre el programa para obtener una secuencia de números aleatorios es el que utiliza un algoritmo matemático para calcularlos. El hecho de contar con un elemento determinista, como es un algoritmo, para obtener un conjunto de elementos aleatorios, ha dado lugar a denominar a los números aleatorios así obtenidos como números pseudoaleatorios. Uno de los principales defectos que tiene este método es que después de una secuencia de números aleatorios, ésta empieza a repetirse. Al número de estos elementos distintos que se producen antes de la repetición se le denomina periodo. Si este periodo es muy grande, para el propósito buscado con el conjunto de estos números aleatorios, este comportamiento periódico no tiene importancia en la práctica (Reaside, 1976).

El método utilizado en la aplicación se denomina Método Congruente Multiplicativo (Lehmer, 1951) y se resume a través del siguiente algoritmo:

$$I_i = (I_{i-1} \cdot A + B) \text{Mod } 2^{k-1} \quad (\text{AIII.2.1})$$

donde I_i es el i -ésimo entero aleatorio, A es un multiplicador y B es una constante. K es el número de bits del procesador del ordenador. I_{i-1} , para $i=1$, es el valor inicial o semilla de la secuencia. Tanto la semilla, como A y B , son valores que aseguran la bondad de la secuencia de números aleatorios. En el sistema EGS4, los valores A , B y semilla son $A=663608941$, $B=0$ e $I_0=987654321$. En nuestra aplicación hemos considerado el exponente $k-1$ para tener en cuenta el bit reservado para el signo.

Así, el número aleatorio buscado distribuido en el intervalo unidad será:

$$\zeta_i = \frac{I_i}{2^{k-1}} \quad (\text{AIII.2.2})$$

La longitud del ciclo se considera del orden de 10^9 para este generador.

En la siguiente gráfica se representa cómo se distribuyen en el intervalo unitario los 2000 primeros números pseudoaleatorios obtenidos con este algoritmo por la aplicación. Se puede apreciar que dicha distribución es prácticamente uniforme, cualidad necesaria para aceptación de la secuencia.

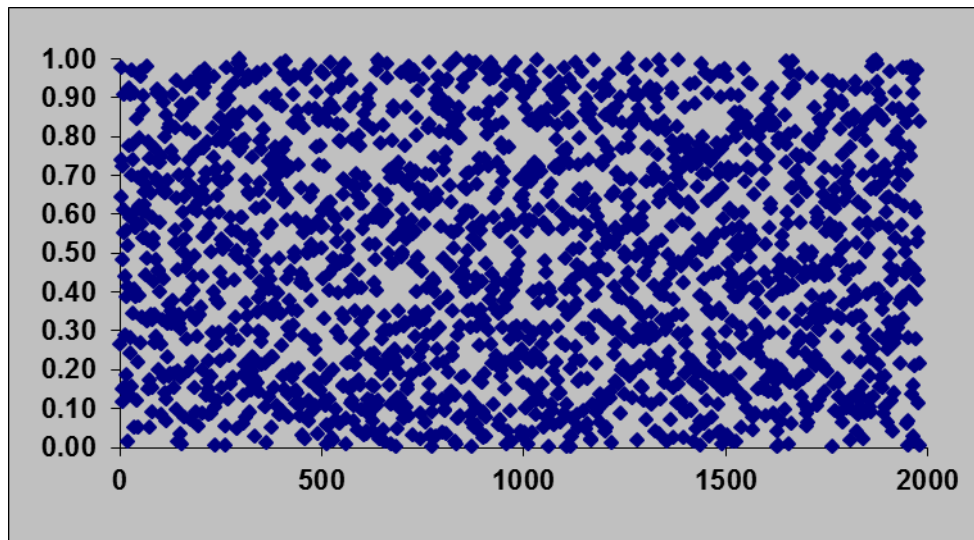


Fig.AIII.2.1 Distribución uniforme de los 2000 primeros números aleatorios en el intervalo unidad.

Por otro lado, en nuestro programa se sortean tantos números aleatorios como sean necesarios para obtener 1000 valores de α y β que cumplan los requisitos impuestos en las ecuaciones (III.8) y (III.9). En general, este número es menor que 2000, valor mucho menor que el período del algoritmo utilizado, por tanto, en la práctica, la repetición de la secuencia no afecta al proceso.

Por último, para calcular la incertidumbre de la medida asociada a este proceso, se considera que si en la muestra con la que se trabaja se obtiene una media experimental y ésta es la que se utiliza en el cálculo de la varianza muestral, entonces tenemos que esta varianza la calculamos como;

$$s_e = \frac{1}{n-1} \sum_1^m (x_i - \bar{x}_e)^2 \quad (\text{AIII.2.3})$$

Donde \bar{x}_e representa la media experimental obtenida del cálculo por Monte Carlo. Por tanto la incertidumbre de la medida viene dada por la raíz cuadrada de (AIII.2.3).

ANEXO III.3

La distribución de Weibull.

La función de densidad de probabilidad es (Canavos, 2003):

$$f(X; \Lambda, \theta) = \frac{\Lambda}{\theta^\Lambda} \cdot X^{\Lambda-1} \cdot \exp\left[-\left(\frac{X}{\theta}\right)^\Lambda\right], \quad x > 0; \quad \theta, \Lambda > 0 \quad (\text{AIII.3.1})$$

Donde X es la variable aleatoria y los valores θ y Λ son parámetros de escala y forma, respectivamente de la distribución que definen la forma de ésta. Los dos primeros momentos de esta función son:

$$\begin{aligned} E(x) &= \theta \cdot \Gamma\left(1 + \frac{1}{\Lambda}\right) \\ \text{Var}(x) &= \theta^2 \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\Lambda}\right) - \Gamma^2\left(1 + \frac{1}{\Lambda}\right) \right] \end{aligned} \quad (\text{AIII.3.2})$$

Para generar números aleatorios de Weibull $X > 0$, se resuelve la ecuación:

$$\frac{\Lambda}{\theta^\Lambda} \int_0^x t^{\Lambda-1} \cdot \exp\left[-\left(\frac{t}{\theta}\right)^\Lambda\right] \cdot dt = u \quad (\text{AIII.3.3})$$

cuyo resultado es:

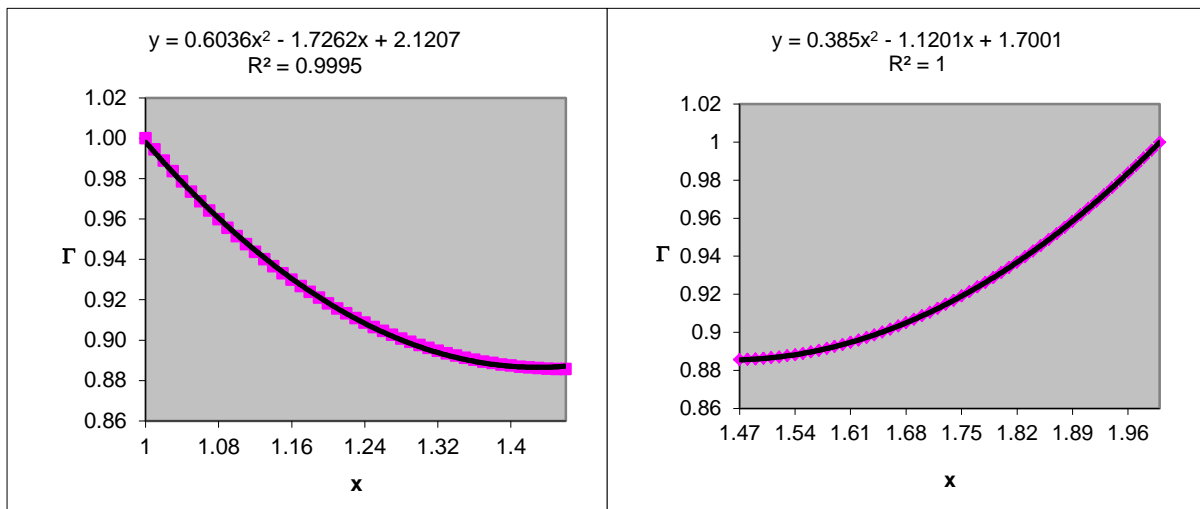
$$X = \theta \cdot \left[\text{Ln}\left(\frac{1}{1-u}\right) \right]^{1/\Lambda} \quad (\text{AIII.3.4})$$

donde u se encuentra uniformemente distribuido sobre el intervalo unitario (Anexo III.2) y X es el valor α o β que se desean generar.

Anteriormente, se tendrá que ajustar la distribución de Weibull a cada localización tumoral. De la bibliografía, obtenemos los valores α y β medios, y sus respectivas desviaciones, que, junto a las ecuaciones (AIII.3.2) nos permite formar un sistema de dos ecuaciones y dos incógnitas, θ y Λ , cuyas soluciones dan, para cada tumor, una forma particular a la distribución. De (AIII.3.2):

$$\frac{E^2(x)}{\text{Var}^2(x)} = \frac{1}{\frac{\Gamma\left(\frac{2}{\Lambda} + 1\right)}{\Gamma^2\left(\frac{1}{\Lambda} + 1\right)} - 1} \quad (\text{AIII.3.5})$$

Para resolver las ecuaciones (AIII.3.2) y (AIII.3.5) necesitamos parametrizar la función Gamma-Euler para un dominio mayor que uno, ya que son éstos los valores que necesitamos para resolver la primera de las ecuaciones (AIII.2). La parametrización efectuada para valores de x comprendidos entre 1 y 2 se muestra en la figura AIII.3.1.



FigAIII.3.1 Parametrización de la función $\Gamma(x)$, para $x \in [1, 2]$

Para valores mayores que 2 podemos usar el desarrollo asintótico de Stirling:

$$\Gamma(x) = \sqrt{(2\pi \cdot x)} x^x \cdot e^{-x} \left\{ 1 + \frac{1}{12x} + \frac{1}{288x^2} - \frac{139}{51840x^3} + \dots \right\}$$

Y con el fin de parametrizar la ecuación (AIII.3.5), representamos $E^2(x)/\text{Var}^2(x)$ en función de Λ :

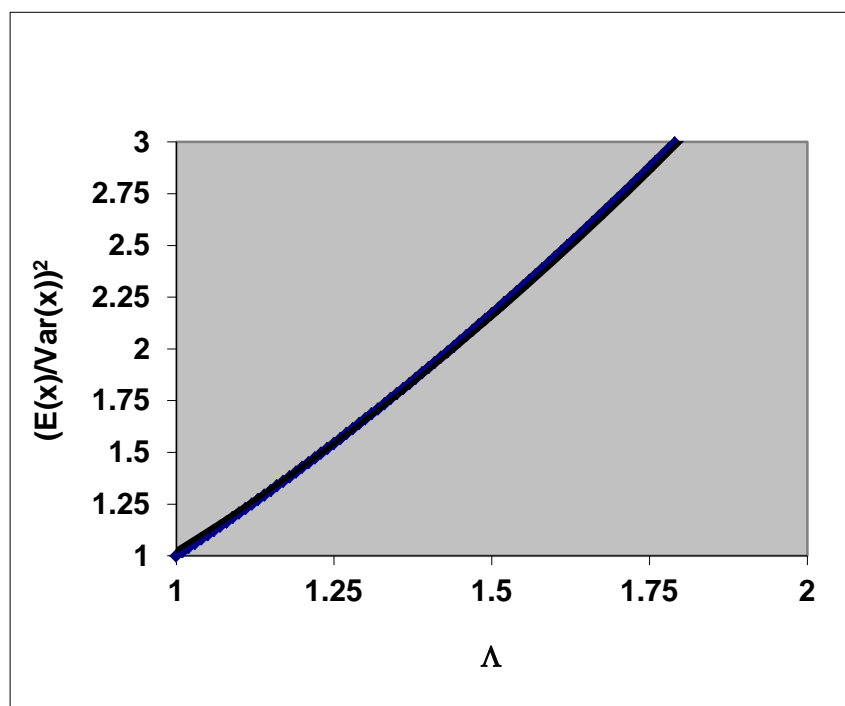


Fig.AIII.3.2 Parametrización de la ecuación AIII.3.5

de modo que la ecuación (AIII.3.5) queda parametrizada como:

$$\frac{E^2(x)}{Var^2(x)} = \frac{1}{\frac{\Gamma\left(\frac{2}{\Lambda}+1\right)}{\Gamma^2\left(\frac{1}{\Lambda}+1\right)} - 1} \cong 1.026 \cdot \Lambda^{1.829}$$

Los valores obtenidos para tumores de pulmón y próstata con los parámetros radiobiológicos de las tablas III.3.1 y III.3.2, respectivamente, se muestran en la tabla AIII.3.1. Las incertidumbres asociadas a estos coeficientes dependen de las incertidumbres de los parámetros radiobiológicos obtenidos de la bibliografía.

Tabla AIII.3.1 Resultado del ajuste de los coeficientes de la distribución de Weibull para adenocarcinoma de pulmón y próstata.

PULMÓN		PRÓSTATA	
Para α	Para β	Para α	Para β
$\Lambda=1.44$ $\theta=0.5$	$\Lambda=1.2$ $\theta=0.04$	$\Lambda=1.152$ $\theta=0.326$	$\Lambda=4.13$ $\theta=0.11$

Las distribuciones de Weibull con los coeficientes anteriores vienen representadas en los siguientes gráficos:

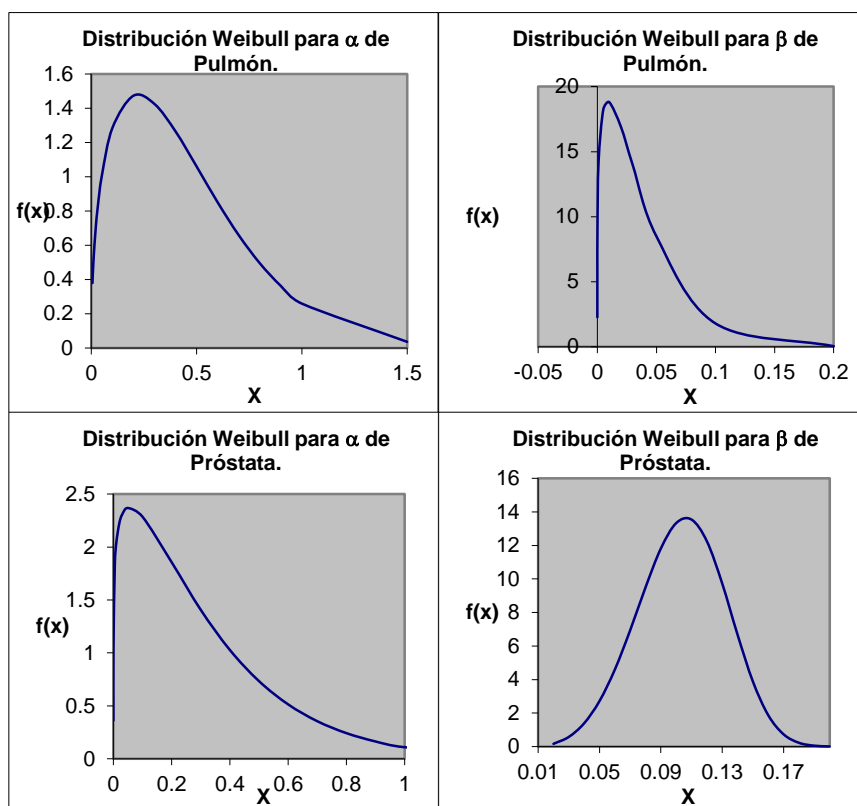


Fig.AIII.3.3 Formas de la distribución de Weibull para α y β , según los parámetros calculados para próstata y pulmón.

En las figuras que siguen representamos una distribución de frecuencias de los valores α/β para las dos localizaciones aquí estudiadas para los datos de las tablas III.3.1 y III.3.2, respectivamente. Los valores entre las líneas indican el porcentaje de los valores aceptados según las restricciones anteriores de entre todos los generados.

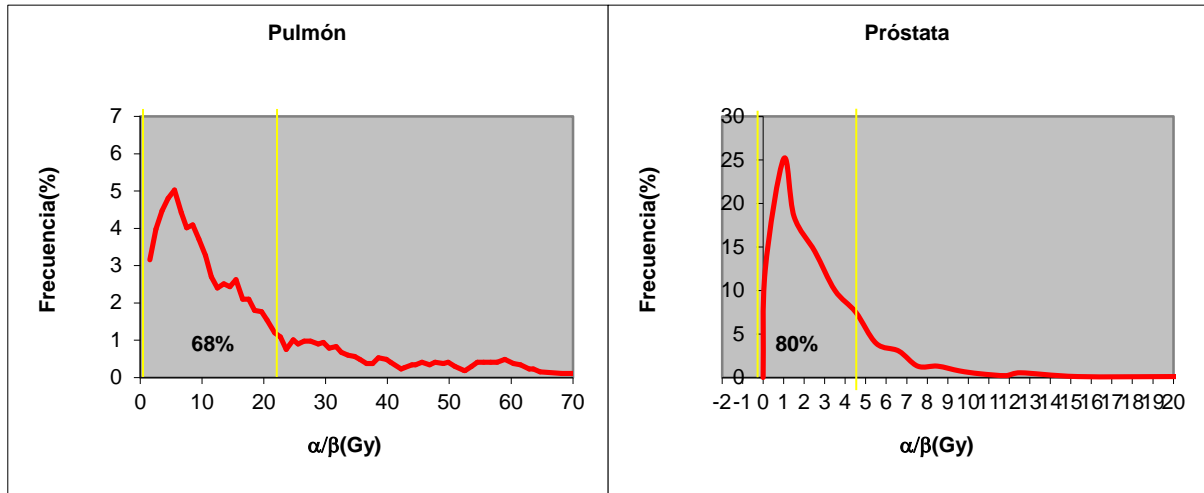


Fig.AIII.3.4 Distribución de frecuencias de los valores α/β calculados para próstata y pulmón. La barra indica aquellos que cumplen las restricciones impuestas.

ANEXO III.4

A) La distribución Log-Normal

La función densidad de probabilidad es:

$$fx(x, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{1}{\sigma \cdot x} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(x) - \mu}{\sigma}\right)^2\right\} \quad \text{con } x > 0 \quad (\text{AIII.4.1})$$

μ y σ no representan parámetros de localización o escala, más bien son la media y la desviación estándar de la correspondiente variable aleatoria normal, pues una variable se considera distribuida según una función Log-normal si su logaritmo lo está mediante una función normal. Mientras que la variable aleatoria normal se considera en muchas ocasiones como la representante de un efecto aditivo de muchos errores físicos pequeños, la variable aleatoria Log-normal representa el efecto multiplicativo de éstos. La distribución Log-normal se emplea en una gran variedad de aplicaciones que incluyen el problema de evaluar efectos de fatiga sobre materiales. Podemos interpretar el daño de la radiación sobre la célula como una especie de “fatiga” si pensamos que la fatiga sobre los materiales puede hacer perder las características funcionales, en este caso, de las células o de un órgano concreto.

La esperanza y la varianza de la densidad de probabilidad Log-normal son:

$$E(x) = e^{\mu + \frac{\sigma^2}{2}} \quad (\text{AIII.4.2})$$

$$Var(x) = (e^{\sigma^2} - 1) \cdot e^{2\mu + \sigma^2} \quad (\text{AIII.4.3})$$

Despejando μ en (AIII.4.2)

$$\mu = \ln(E(x)) - \frac{\sigma^2}{2} \quad (\text{AIII.4.4})$$

Sustituyendo en (AIII.4.3) y despejando σ se obtiene,

$$\sigma = \sqrt{\ln\left(\frac{Var(x)}{\exp(2 \cdot \ln(E(x)))} + 1\right)} \quad (\text{AIII.4.5})$$

Las ecuaciones (AIII.4.4) y (AIII.4.5) definen la función densidad de probabilidad Log-normal para α o para β de un tejido (sano o tumor) si se dispone de los valores medios de α y β , a menudo descritos en la bibliografía.

Para generar números aleatorios a partir de una distribución Log-normal, $x > 0$, resolvemos la siguiente integral:

$$\int_0^x \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{1}{\sigma \cdot x} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln(x) - \mu}{\sigma}\right)^2\right) dx = u \quad (\text{AIII.4.6})$$

y la representamos por la variable aleatoria u que se encuentra uniformemente distribuida sobre el intervalo unitario.

Para resolver (AIII.4.6) realizamos el siguiente cambio de variable:

$$z = \frac{\ln(x) - \mu}{\sigma} \quad \text{entonces,} \quad dz = \frac{dx}{\sigma \cdot x}$$

y la integral quedaría como:

$$\int_{-\infty}^{\frac{\ln(x) - \mu}{\sigma}} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2} z^2\right) dz = u \quad (\text{AIII.4.7})$$

La ecuación (AIII.4.7) es la función de distribución acumulativa normal estándar, función muy estudiada y tabulada. Resolviendo (AIII.4.7) haciendo uso de la aplicación informática podemos despejar el intervalo superior de la integral y obtener el valor x que representa los valores α o β distribuidos mediante la función Log-normal.

B) Comparación de resultados usando la distribución de Weibull y la distribución Log-Normal

Podemos comparar los valores obtenidos de α y β según la distribución de Weibull y según la Log-normal. Utilizando los valores medios obtenidos de la bibliografía para cáncer de próstata podemos obtener valores α y β utilizando ambas distribuciones. La distribución de las frecuencias para estos parámetros la expresamos en las siguientes gráficas:

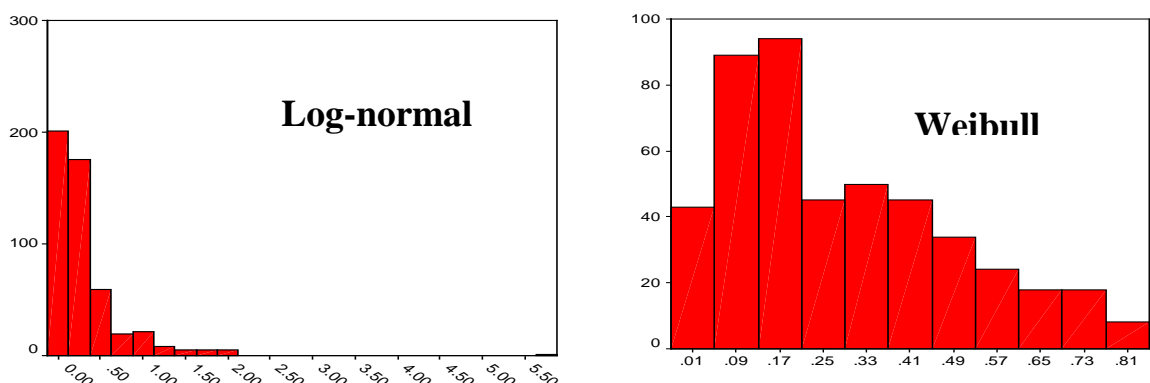


Fig.AIII.4.1 Distribución de frecuencias de α para próstata usando una distribución Log-normal y una distribución de Weibull.

En ellas podemos ver cómo es la distribución de frecuencias del parámetro α para cáncer de próstata. Del mismo modo, en las siguientes gráficas vemos las frecuencias para el parámetro β :

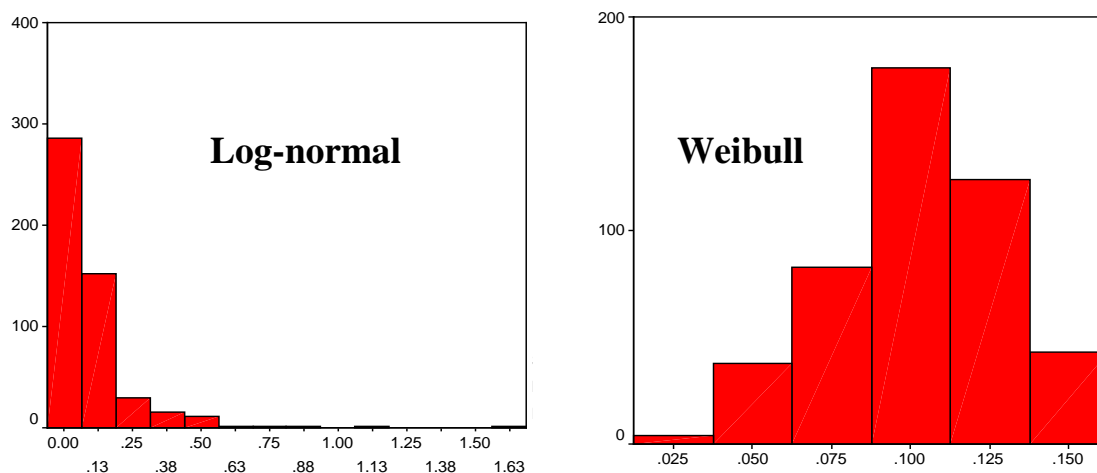


Fig.AIII.4.2 Distribución de frecuencias de β para próstata usando una distribución Log-normal y una distribución de Weibull

Estas gráficas se realizaron mediante una muestra de 500 valores aleatorios y se pueden resumir en la siguiente tabla:

Tabla AIII.4.1 Valores medios y dispersiones de α y β según las distribuciones Log-normal y Weibull para adenocarcinoma de próstata.

		Log-normal	Weibull
Cáncer de próstata	α	0.31	0.28
	$\sigma\alpha$	0.44	0.21
	β	0.1	0.102
	$\sigma\beta$	0.14	0.03

Del mismo modo, se realizó la comparativa para cáncer de pulmón. Para el parámetro α obtuvimos:

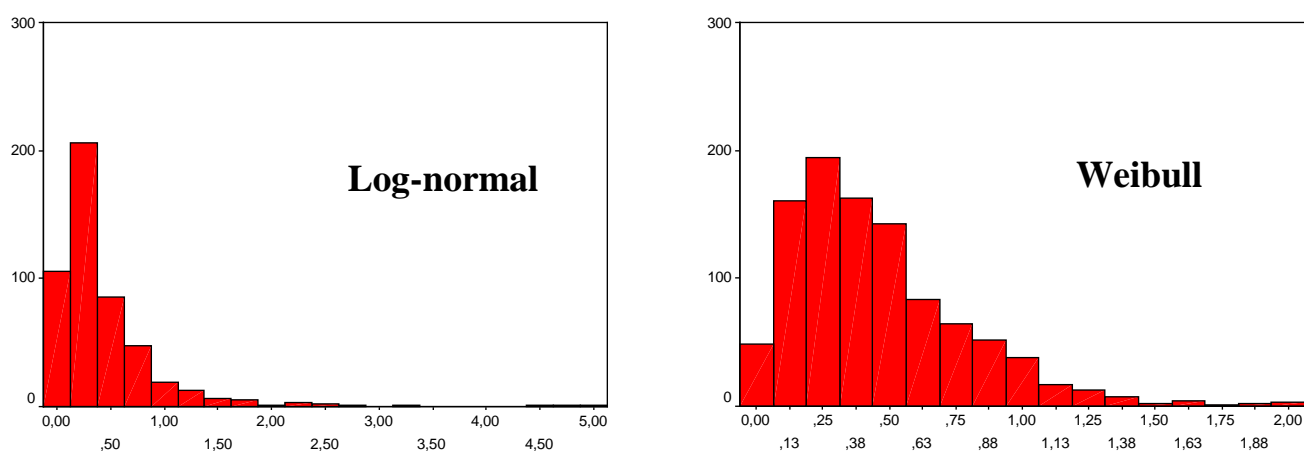


Fig.AIII.4.3 Distribución de frecuencias de α para pulmón usando una distribución Log-normal y una de Weibull.

Y para el parámetro β :

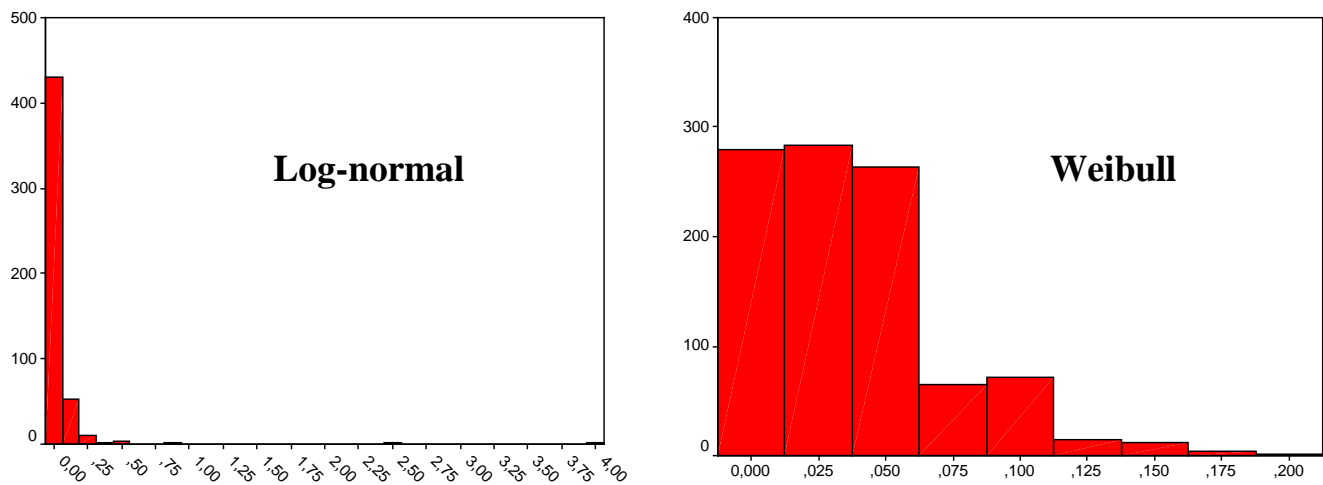


Fig.AIII.4.4 Distribución de frecuencias de β para pulmón usando una distribución Log-normal y una de Weibull.

Resumido en forma de tabla tendríamos para el adenocarcinoma de pulmón:

Tabla AIII.4.2 Valores medios y dispersiones de α y β según las distribuciones Log-normal y Weibull para adenocarcinoma de pulmón.

		Log-normal	Weibull
Adenocarcinoma de pulmón	α	0.43	0.46
	$\sigma\alpha$	0.54	0.33
	β	0.05	0.038
	$\sigma\beta$	0.22	0.03

También hemos realizado esta comparativa para tejido normal, médula y complicación mielitis, para α tendríamos:

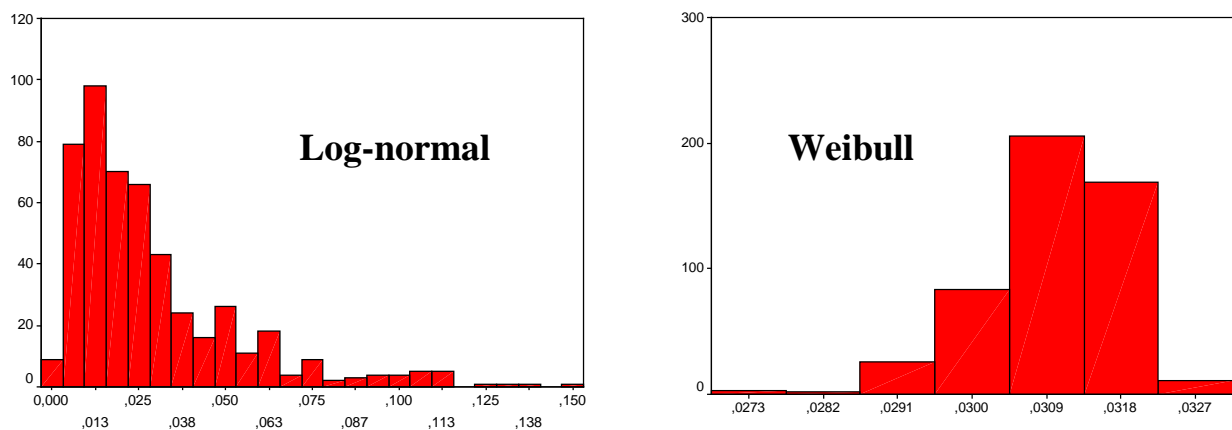


Fig.AIII.4.5 Distribución de frecuencias de α para médula usando una distribución Log-normal y una de Weibull.

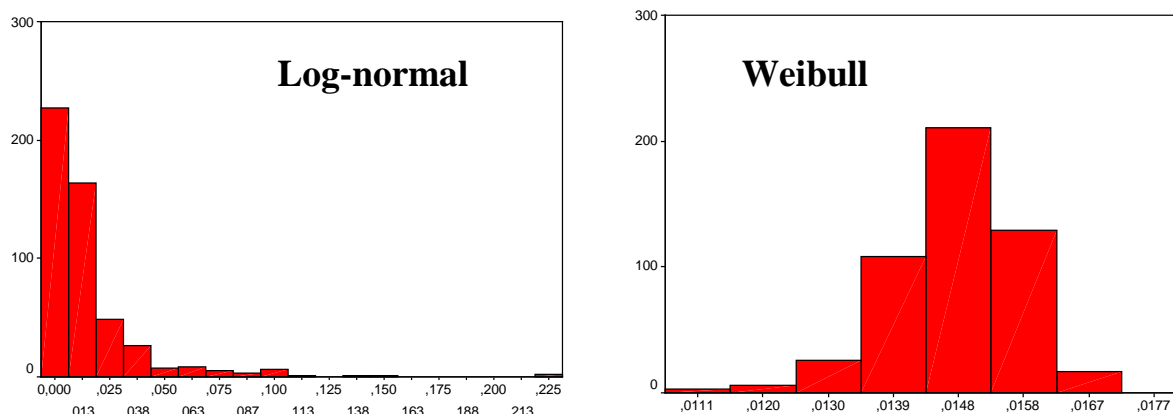


Fig.AIII.4.6 Distribución de frecuencias de β para médula usando una distribución Log-normal.

Que resumido en forma de tabla quedaría:

		Log-normal	Weibull
Médula (mielitis)	α	0.029	0.031
	σ_α	0.3	0.001
	β	0.015	0.0149
	σ_β	0.02	0.001

Tabla AIII.4.3 Valores medios y dispersiones de α y β según las distribuciones Log-normal y Weibull para médula.

En los resultados anteriores podemos apreciar que la distribución de Weibull puede ser más conveniente en su uso práctico en estudios de TCP ya que la media de estas distribuciones se acerca más al valor medio obtenido de los resultados experimentales publicados y su desviación es menor que este valor medio, resultado que no se da en la distribución Log-normal. Por otro lado, la distribución Log-normal ofrece, en general, desviaciones mayores y la posibilidad de valores mucho mayores que 1 para α y β , situación que se descarta que uso práctico. Esta situación la encontramos tanto en cáncer de próstata como en adenocarcinoma de pulmón. Esto ha hecho que optemos por usar la distribución de Weibull para generar los valores de α y β , aunque, en particular, en el estudio sobre la médula hemos de decir que la mayor asimetría presentada por la distribución Log-normal puede representar mejor los estudios experimentales realizados sobre tejidos normales (Guirado, 2001).

MÓDULO IV

ESTUDIO DE LA PROBABILIDAD DE COMPLICACIÓN EN TEJIDOS NORMALES.

IV.1 Introducción

Los modelos que describen la respuesta a la dosis en los tejidos sanos se suelen dividir en modelos fenomenológicos y modelos mecanicistas. Para los primeros, el modelo se basa en una descripción estadística de la respuesta de los tejidos basados en datos clínicos o en ensayos clonogénicos. Para los segundos, el modelo se basa en un intento de descripción matemática de los procesos radiobiológicos relacionados con el problema.

El propósito de este módulo en la aplicación LQlab es el de tener la posibilidad de realizar estos cálculos con un modelo de cada tipo, así como comparar los resultados obtenidos entre sí y con otros métodos de cálculo implantados en algunos sistemas de planificación de tratamiento, tras su aplicación a algunos casos propuestos por el grupo de trabajo 166 de la AAPM (Li y cols., 2012) donde se utiliza un maniquí de referencia para comprobación de modelos radiobiológicos que se describió en el Anexo III.1.

Otra objetivo adicional es estudiar la influencia de la forma de transformación del histograma dosis volumen (HDV) en los resultados de cálculo de la probabilidad de control en tejidos normales (NTCP).

IV.2 Método

En primer lugar, como modelo fenomenológico, se describe el modelo Lyman-Kutcher-Burman (modelo LKB) (Lyman, 1985, Kutcher y Burman, 1989). Este modelo ha servido de referencia para el resto de modelos y se basa en el ajuste de los datos del estudio llevado a cabo por Emami et al. (1991). El segundo de los modelos se basa en la ecuación de Poisson con la supervivencia descrita por el modelo LQ y aplicada al modelo de la serialidad relativa de Källman (Källman et al. 1992), en adelante modelo Poisson-LQ.

IV.2.1 El Modelo LKB

En este modelo se describe el método del volumen efectivo como alternativa al método de Lyman de interpolación para transformar un histograma dosis volumen (HDV) de un volumen de un órgano irradiado total o parcialmente de modo no uniforme en otro volumen V_{eff} correspondiente a una irradiación uniforme con una dosis D , y además, que tenga en cuenta el fraccionamiento empleado en la irradiación, según el modelo LQ. Los parámetros usados en este modelo son: **TD50** (dosis a la que la probabilidad de complicaciones es del 50%), **m** (parámetro específico de un tejido, inversamente proporcional a la pendiente de la curva dosis respuesta que representa la probabilidad de complicación en el OAR) y **n** (parámetro que indica la dependencia de la probabilidad de complicación con el volumen irradiado).

El primer paso sería, pues, determinar un volumen efectivo en el que una dosis igual a D distribuida uniformemente en el volumen irradiado produjera el mismo efecto que la distribución real de la dosis absorbida en él. Una vez el HDV ha sido transformado, la NTCP se puede obtener si la probabilidad de complicación para irradiación parcial uniforme del órgano con $D_{\text{máx}}$ y V_{eff} es conocida. Como esto es poco probable para esta

dosis y volumen determinados, la NTCP se puede obtener interpolando los datos clínicos para irradiación uniforme total o parcial del órgano (Kutcher and Burman, 1989). Para ello, Lyman (Lyman, 1985) sugiere calcular la NTCP usando la forma de función error:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-\frac{t^2}{2}) dt \quad (IV.1)$$

Con el valor de t como

$$t = \frac{D - TD50(V_{eff})}{m \cdot TD50(V_{eff})} = \frac{D_{máx} - TD50(1) \cdot V_{eff}^{-n}}{m \cdot TD50(1) \cdot V_{eff}^{-n}} \quad (IV.2)$$

Donde,

$$TD50(V_{eff}) = TD50(1) \cdot V_{eff}^{-n} \quad (IV.3)$$

En esta expresión $TD50(1)$ sería el valor $TD50$ cuando se considera que todo el volumen se irradia de manera uniforme. Un valor pequeño de n corresponde a baja dependencia de la probabilidad con el volumen y viceversa. Aunque en las primeras aplicaciones del modelo de Lyman se tomó $0 < n < 1$ (Burman y col, 1991) no es una restricción física o biológica y análisis recientes encuentran mejores ajustes con $n > 1$ (Li y col, 2012).

El método de volumen efectivo para transformar los HDV se lleva a cabo mediante la siguiente ecuación (Kutcher y cols, 1991):

$$V_{eff} = \sum_{i=1}^M v_i \cdot (D_i / D_{máx})^{1/n} \quad (IV.4)$$

Donde v_i es el volumen relativo (cociente entre el volumen irradiado en un determinado bin de dosis, D_i , y un volumen de referencia, en general el volumen total). Tanto v_i y D_i se toman del HDV diferencial equivalente para tener en cuenta el efecto del fraccionamiento. En resumen, la $NTCP = f(D, V_{eff}, m, n)$. En la aplicación, hemos optado por $D = D_{máx}$ por ser fieles a la elección hecha por Kutcher y Burman (1989).

Las ecuaciones anteriores son las que usa la aplicación LQlab para el cálculo de la NTCP según este primer modelo presentado.

IV.2.2 El Modelo de la Serialidad Relativa (Modelo Poisson-LQ).

Este modelo desarrollado por Källman y cols. (1992) pretende tener en cuenta la organización de los tejidos a través de la arquitectura de sus subunidades funcionales (SUF).

Para una estructura bidimensional con una matriz $n \times m$ de subunidades funcionales, con m subunidades en serie y n en paralelo, la probabilidad de respuesta para un órgano con dicha estructura vendrá dada por la ecuación:

$$P = \prod_{j=1}^n [1 - \prod_{i=1}^m (1 - P_{ij})] \quad (IV.5)$$

Donde P_{ij} es la probabilidad de respuesta de la subunidad funcional de coordenadas i, j dentro de dicha matriz.

Los parámetros de este modelo son γ_{50} (pendiente de la curva dosis respuesta para una probabilidad de 50% de complicaciones) y s (que describe la conducta funcional de un tejido). La respuesta de un volumen irradiado depende de la combinación de las SUF en paralelo o en serie. La respuesta de los órganos que tiene sus SUF organizadas en serie depende poco del volumen irradiado, considerando que cada SUF es de vital importancia para el funcionamiento del órgano. Sin embargo, los que tienen sus SUF organizadas en paralelo pueden mantener su función aunque una alta parte de sus SUF se hayan destruido.

Bajo una serie de hipótesis Kälman y cols. convierten la probabilidad de respuesta para todo el órgano, P , en la siguiente expresión:

$$P(D, V) = [1 - \prod_{i=1}^m (1 - P(D_i)^s)^{v_i}]^{1/s} \quad (IV.6)$$

Donde m es el número de *bins* con los que se calcula el HDV, v_i es el volumen relativo asociado a cada *bin* de dosis y el parámetro s expresa el grado de serialidad relativa del órgano; toma valores cercanos a cero para un órgano cuya estructura se considera organizada en paralelo y toma valores mayores a medida que esta estructura se torna en serie.

Si se utiliza la estadística de Poisson para describir la probabilidad de complicación del órgano y la ecuación de supervivencia del modelo LQ, la ecuación (IV.6) tendrá la forma:

$$P(D, V) = [1 - \prod_{i=1}^m (1 - (\exp[-N_0 (\exp(-D_i (\alpha + \beta \cdot D_i / n))])^s)^{v_i}]^{1/s} \quad (IV.7)$$

Utilizando un desarrollo similar al empleado en el anexo III.1.B se llega a la siguiente expresión (Li y cols, 2012):

$$P(D, V) = [1 - \prod_{i=1}^m (1 - (\exp[-(\exp(e \cdot \gamma - LQED_i \cdot \frac{e \cdot \gamma - \ln(\ln 2)}{D_{50}}))]^s)^{v_i}]^{1/s} \quad (IV.8)$$

Donde hemos sustituido D_i por $LQED_i$ que denominamos como dosis equivalente a D_i transformado según el modelo LQ. La Ec. (IV.8) se aplica directamente en este módulo para realizar el cálculo de la NTCP siguiendo el modelo descrito.

Para obtener una relación entre parámetros de los diferentes modelos, podemos aplicar la definición del gradiente normalizado de la curva dosis respuesta γ (Lind et al., 2001) aplicado para $D=TD_{50}$, es decir, γ_{50} . Así, tendremos que:

$$\gamma_{50} = TD_{50} \cdot \frac{\partial(TD_{50})}{\partial D}$$

La pendiente de la curva NTCP para el modelo LKB está gobernada por el parámetro **m** y guarda la siguiente relación con el parámetro γ_{50} del modelo Poisson-LQ (Adamus-Gorka, 2008)

$$\gamma_{50} = \frac{1}{m \cdot \sqrt{\pi}} \quad (\text{IV.9})$$

IV.3 Resultados y Discusión

Para analizar estos modelos comparamos los resultados entre sí y con los cálculos realizados por otras aplicaciones incorporadas en algunos sistemas de planificación como Pinnacle o Eclipse. Al igual que en el Anexo III.1, utilizamos el maniquí de referencia descrito en el Informe 166 de la AAPM (Li y col., 2012) con las estructuras definidas en dicho anexo.

En la Tabla IV.1 se describen los parámetros utilizados en el cálculo de la NTCP para las diferentes estructuras consideradas junto a su resultado de NTCP según el planificador PINNACLE. Esta tabla se ha reproducido del citado informe de la AAPM.

Tabla IV.1. Parámetros utilizados para el cálculo de la NTCP para los diferentes contornos.

	PTV RECTANGLE	RECTANGLE 1	RECTANGLE 2	TRIANGLE 1
D50 (Gy)	80	75.1	55.3	46
γ	3	2.8	3.1	1.8
α/β (Gy)	3	3	3	3
Serialidad	0.18	8.4	0.69	1
ÍNDICE	NTCP	NTCP	NTCP	NTCP
valor (%)	26.6	18.1	23.5	29.5

En la figura IV.1 se representa los HDV de las estructuras seleccionadas en el maniquí de referencia, con posiciones y dimensiones descritas en el anexo III.1. Las líneas rosa, azul, amarillo y rojo representan las estructuras “Triangle1”, “Rectangle 2”, “Rectangle 1” y “PTV Rectangle”, respectivamente, como se muestra en la leyenda.

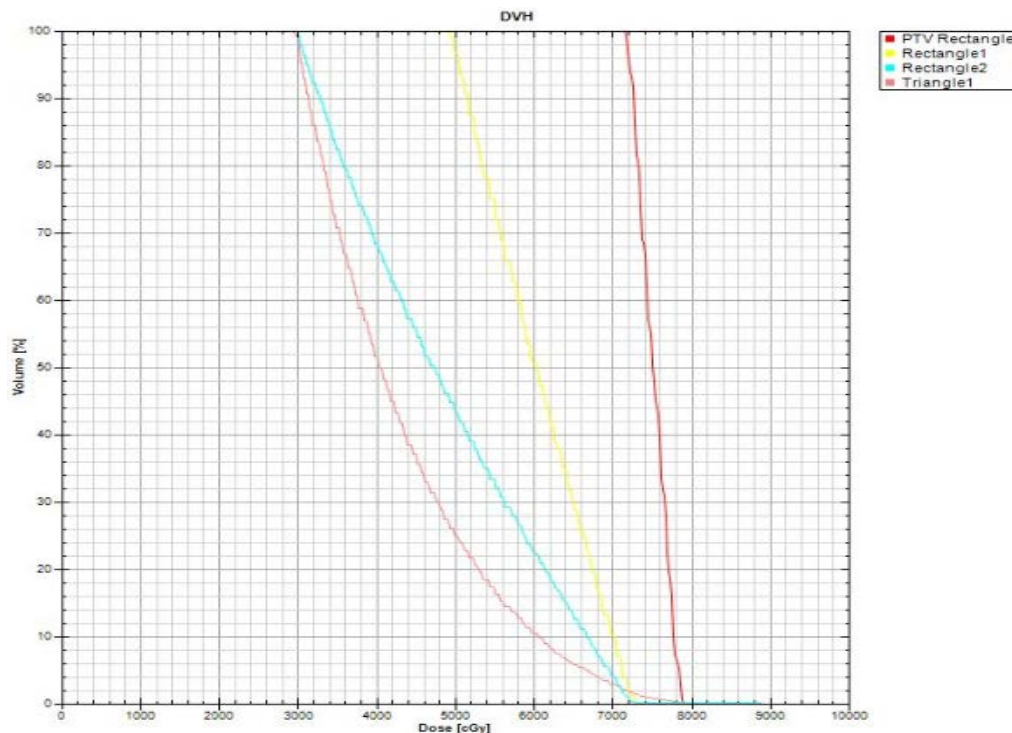


Fig. IV.1. HDV utilizados en el maniquí de referencia.

IV.3.1 Dificultad de comparación entre los dos modelos

En la Tabla IV.2 resumimos los valores obtenidos por los dos modelos estudiados y los comparamos con los cálculos realizados por los sistemas de planificación Pinnacle (valores tomados del informe 166 de la AAPM (Li y cols, 2012) y Eclipse (módulo de evaluación biológica de la versión 11.0.31 de Eclipse):

Tabla IV.2 Valores de la NTCP calculados por diferentes programas y modelos.

	PTV_RECT	RECT_1	RECT_2	TRIANG1
PINNACLE	26.6	18.1	23.5	29.5
ECLIPSE	25.02	20	24.83	34
LQ_LAB				
Mod. LKB ¹	24.65	10.83	21.23	11.17
Mod. LKB ²	34.3	22.92	31.47	24.21
Mod. Poisson-LQ	26.8	17.4	24.6	29.3

Tanto en Pinnacle como en Eclipse el modelo usado para el cálculo de la NTCP es el modelo de la Serialidad Relativa de Källman con el modelo de Poisson y el modelo de supervivencia LQ para describir la respuesta de todo el órgano a irradiación uniforme. Comparando los resultados entre PINNACLE Y ECLIPSE se aprecian ligeras diferencias que se acentúan en la estructura TRIANG que es la distribución más heterogénea de las estudiadas (línea rosa en la Fig.IV.1). Las diferencias en los resultados pueden ser debidas a los diferentes algoritmos utilizados en el cálculo del HDV a partir del cual se calcula la NTCP (Hedin y Bäck, 2013). Estos autores también sugieren que el uso de diferentes parámetros para el cálculo de la NTCP en función del algoritmo de cálculo del HDV podría mejorar dichos resultados.

Aparte de esta complicación, en la comparación surge el problema de tener parámetros para los modelos LKB y Poisson-LQ que no son totalmente comparables entre sí desde el punto de vista analítico. En el Mod. LKB, **n** y **m**, se obtienen por ajuste (Burman y cols. (1991)) y donde, analíticamente, **n** no se puede derivar de los parámetros que se describen en la tabla IV.1. En el denominado Mod. LKB¹ hemos utilizado los parámetros asociados a las siguientes complicaciones obtenidas de Burman y cols. 1991: Para la estructura PTV_RECT, contractura de vejiga, para RECT_1, daño en plexo braquial, para RECT_2, obstrucción en colon y para TRIANG, xerostomía (parótidas). La razón para ello es que los parámetros de estas complicaciones son los que mejor se ajustan a los parámetros comparables dados en la tabla IV.1. En este conjunto de parámetros no coincide el valor de **m** con el dado por la Ec.(IV.9) (valor de **m** a partir del valor γ_{50}), por ello, en Mod. LKB² se han utilizado los mismos parámetros que en Mod. LKB¹ salvo que para **m** hemos aplicado la Ec. (IV.9). Como se observa en la Tabla IV.2 los resultados del modelo Poisson-LQ con LQlab coinciden muy bien con los datos obtenidos de Pinnacle y Eclipse, como era de esperar.

IV.3.2 Influencia del modo de transformación del HDV a su equivalente en el cálculo de la NTCP

Todos los resultados de la Tabla IV.2 tienen el HDV transformado a su equivalente según el modelo LQ descrito en el Informe 166 de la AAPM (Li y cols. 2012). Si en lugar de ello, en la aplicación LQlab, utilizamos el método de transformación sugerido por Pizarro y Hernández (2014) y el método de Wheldon y cols. (1998), se obtienen los siguientes resultados:

Tabla IV.3 Comparativa de cálculos de la NTCP en función del método utilizado para la transformación de los HDV. ¹Método Pizarro y Hernández. ²Método de Wheldon.

	PTV_RECT	RECT_1	RECT_2	TRIANG1
PINNACLE	26.6	18.1	23.5	29.5
ECLIPSE	25.02	20	24.83	34
LQ_LAB				
Mod. LKB ¹	19.72	11.93	35.25	30.5
Mod. LKB ²	19.95	11.87	34.4	29
Mod. Poisson-LQ ¹	21.5	18.9	34	42.5
Mod. Poisson-LQ ²	21.7	17.9	33.4	41.6

En este caso, los subíndices no indican qué valor de **m** se ha utilizado para el cálculo ya que para todos se han utilizado los sugeridos por Burman y cols, 1991. Aquí los superíndices indican si se ha utilizado el método de Pizarro y Hernández, 1, o el de Wheldon, 2 para transformar los HDV. Como se puede apreciar, para estos dos métodos de transformación los valores de la NTCP son prácticamente los mismos, pero sí que cambian con respecto a aquéllos obtenidos utilizando la transformación sugerida por el Informe 166 de la AAPM que siguen PINNACLE y ECLIPSE. La concordancia de resultados que se observa en la tabla IV.2 al usar en LQlab el modelo Poisson-LQ no se presenta en la tabla IV.3. Por tanto, influye de manera significativa el método de transformación del HDV en el cálculo de la NTCP.

Comparando los valores de la NTCP obtenidos en las tablas IV.2 y IV.3, concluimos que el método de transformación del HDV influye más en los resultados a medida que la distribución de dosis en el órgano estudiado es más heterogénea.

Las diferencias existentes entre los modelos LKB y los de Serialidad Relativa sólo revelan las diferentes hipótesis en las que se basan los diferentes modelos y las incertidumbres asociadas a los diferentes parámetros de dichos modelos. Adamus-Gorka y cols, 2011 realizaron una comparación de siete modelos diferentes de predicción de complicaciones en tejido sano y encontraron diferencias aún cuando dicho modelos se ajustaban a los mismos conjuntos de datos experimentales. A pesar de ello dichos autores indican que estos modelos son apropiados para su uso en la optimización de planificaciones de IMRT. Desde un punto de vista práctico y referente a los diferentes modelos, una de las conclusiones que sugieren estos autores es que el modelo de serialidad relativa puede ser más apropiado para tejidos cuya organización tienda más a una estructura en serie.

Aunque el propósito de este módulo es principalmente presentar los modelos que utiliza la aplicación LQlab para el cálculo de la NTCP, hemos querido mostrar una comparativa con otros programas comerciales que realizan dichos cálculos con el fin de que sirviera a modo de aceptación y de test para su valoración. También se ha estudiado la influencia de utilizar diferentes métodos para transformar los HDV a sus equivalentes.

IV.4 Conclusiones

En las mismas condiciones de transformación del HDV y de modelo de cálculo, el programa LQlab reproduce muy bien los resultados obtenidos por otras aplicaciones de uso en planificadores como PINNACLE y ECLIPSE.

Encontramos diferencias importantes cuando comparamos diferentes modelos de cálculo para NTCP, diferencias que se justifican por la dificultad de encontrar un conjunto de parámetros adaptados a los diferentes modelos de cálculo de la NTCP. Cada modelo de cálculo tiene su propio conjunto de parámetros asociados a una complicación que no son comparables a los usados por otro modelo para la misma complicación. Por tanto, sería necesario disponer de parámetros representativos para los diferentes modelos de cálculo de NTCP y órganos críticos basados en la experiencia acumulada por distintas instituciones para incorporarlos a la clínica de forma cada vez más fiable.

Hemos visto que influye de manera significativa el método de transformación del HDV usado para calcular la NTCP. Esta influencia es mayor a medida que la distribución de dosis es más heterogénea.

Pese a las diferencias de resultados obtenidas con los diferentes modelos o parámetros, la aplicación resulta útil a la hora de optimizar planificaciones de tratamientos radioterápicos teniendo en cuenta la comparación de resultados de la NTCP entre los distintos planes considerados. Es decir, nos parece más relevante la diferencia relativa de los valores NTCP entre diferentes planes que el valor absoluto NTCP que se obtiene para cada plan.

ANEXO IV

Proceso de cálculo de la NTCP en la aplicación LQlab

El proceso de cálculo con la aplicación tiene cuatro pasos. Primero, se ha pulsar el botón NTCP en el formulario principal:

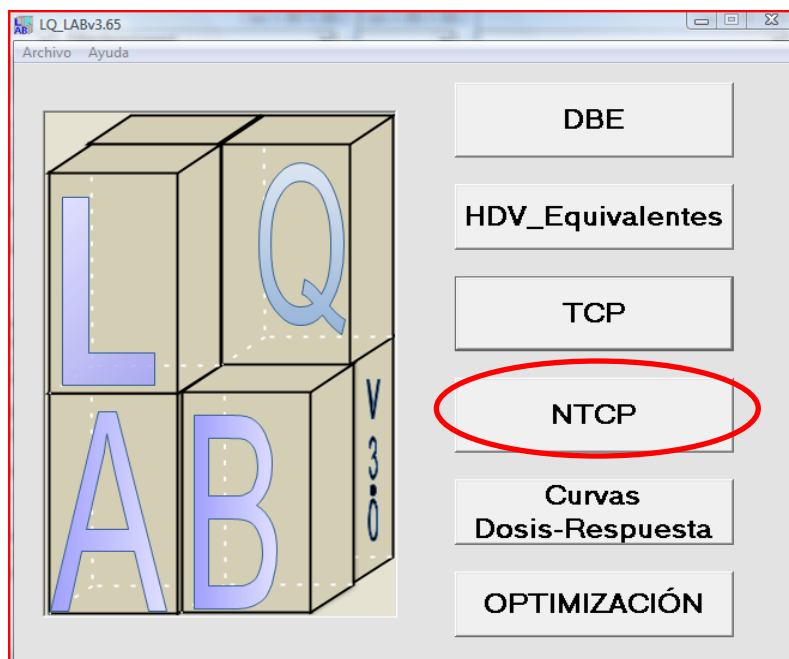


Figura AIV.1 Ventana principal de la aplicación LQlab

Tras pulsar NTCP se abre otro formulario donde se ha de elegir el modelo de cálculo de la NTCP, las opciones son LKB y Poisson_LQ que hacen referencia a los modelos de Lyman-Kutcher-Burman y Modelo de la serialidad Relativa de Kälman, respectivamente.

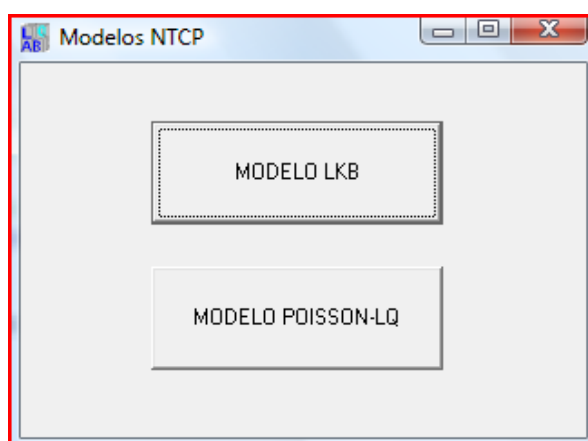


Figura AIV.2 Modelos NTCP en la aplicación LQlab.

Si pulsamos el botón Modelo LKB, la aplicación nos lleva al siguiente formulario:

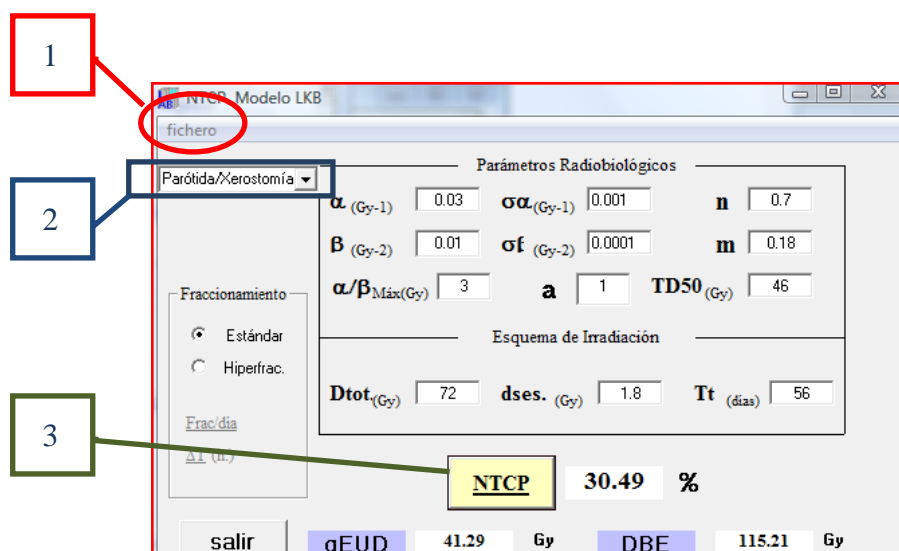


Figura AIV.3 Pantalla del modelo LKB en la aplicación LQlab.

Paso 1: Importación del HDV diferencial del OAR cuya cálculo de NTCP se quiera realizar.

Paso 2: Selección de los parámetros de la complicación asociado al OAR. En este paso además de los parámetros del modelo LKB se descarga el valor del parámetro específico del tejido.

Paso 3: Pulsar el botón NTCP para iniciar el proceso de cálculo, además en dicho proceso también se calculan la EUD generalizada y la DBE.

Para calcular el valor de la NTCP según el modelo Poisson-LQ hemos de pulsar el botón con el mismo nombre en la figura AIV.2. Se abre el siguiente formulario:

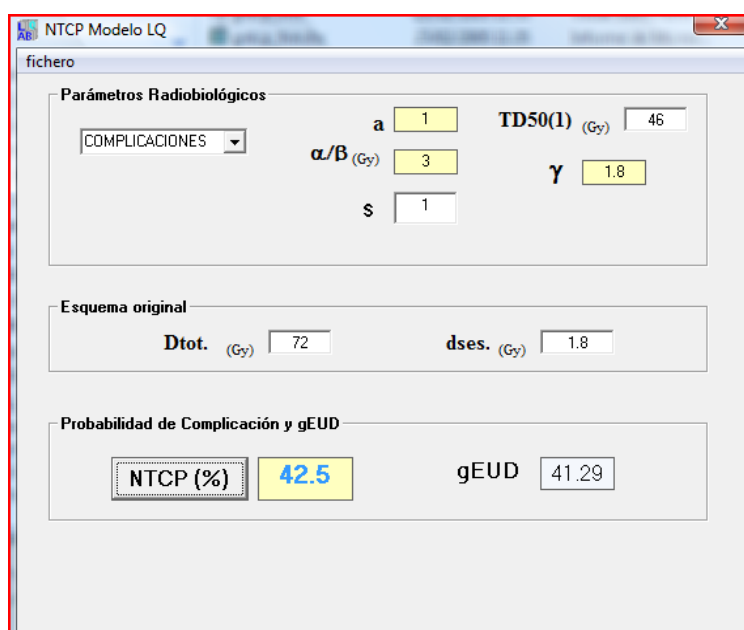


Figura AIV.4 Pantalla del modelo Poisson-LQ en la aplicación LQlab.

Como se describió en el modelo LKB, se necesita abrir un HDV diferencial, elegir una los parámetros de la complicación del OAR y por último pulsar el botón NTCP.

MÓDULO V**CURVAS DOSIS-RESPUESTA. OPTIMIZACIÓN.****V.1 Introducción.**

En este módulo nos vamos a centrar en el cálculo de las curvas dosis-respuesta a partir de las ecuaciones Ec.III.6 y Ec.IV.8. También se calculará la Probabilidad de Control Sin Complicaciones (PSC), también llamada P+ (Ågren et al., 1990) y la utilizaremos para llevar a cabo un proceso de optimización relacionado con el fraccionamiento más idóneo para un determinado plan de tratamiento.

Existen herramientas de optimización y evaluación biológicas implantados en algunos SPT (Monaco, Pinnacle y Eclipse) (Li y cols, 2012). Aparte, otras aplicaciones como BIOPLAN (Sánchez-Nieto and Nahum, 2000), BioSuite (Uzan and Nahum, 2009) y Albireo Target Cygnus X1 (Macías y Wals, 2008) se utilizan con frecuencia como herramientas de evaluación de planes. De entre estas aplicaciones, BioSuite, además de realizar lo que denominamos Optimización del Plan, también permite realizar una Optimización del esquema de tratamiento, evaluando las TCP y NTCP cambiando el número de fracciones o el tamaño de la dosis por fracción. El software SABER (Zhao y cols. 2010) incorpora información espacial y biológica para la evaluación de un tratamiento, y sus autores han señalado la importancia que tiene la elección de un modelo de evaluación basado en la determinación de la TCP y de la NTCP y su forma de cálculo a la hora de establecer un orden de elección entre varios tratamientos. También queremos mencionar el trabajo de Ramakrishnan (Ramakrishnan, 2013) donde se presenta un método de optimización del tratamiento de manera dinámica, es decir, un método que adapta la dosis de una sesión a la siguiente, basándose en la adquisición y análisis de la separación espacial entre el PTV y el OAR que limite la escalada de dosis, todo ello a partir de imagen guiada diaria. Este método sugiere una optimización del plan espacial y temporal; espacial, basándose en una posible reducción de márgenes de PTV a medida que avanza el tratamiento y, otra, temporal, basándose en el cambio de fraccionamiento de dosis. La implantación de este método a la práctica clínica requiere de procesos de adaptación diaria de los planes que para Servicios de Radioterapia con carga de trabajo media y alta puede llegar a ser difícil de llevar a cabo. El proceso de optimización para el esquema de fraccionamiento que planteamos con LQlab surge como respuesta a peticiones de Oncólogos Radioterápicos de nuestro Servicio preocupados por el desfase entre la evolución técnica en los tratamientos (aceleradores, técnicas de tratamiento, sistemas de imagen y posicionamiento) y la prácticamente nula evolución en los esquemas de irradiación que, lógicamente, deberían seguir al progreso tecnológico. Esta forma de contribuir a la mejora de los tratamientos tiene la ventaja de que no implica gastos, a diferencia de lo que ocurre con las mejoras técnicas.

V.2 Características de las curvas dosis-repuestas.

Las curvas dosis respuesta se caracterizan por representar una curva de tipo sigmoide y por manejar de manera correcta el efecto volumen (Adamus-Gorka, 2008). El efecto volumen se define como la dependencia del daño sufrido por los tejidos con el volumen irradiado (Hall and Giaccia, 2006; Steel, 2002) o como la relación entre las dosis de radiación que causan la misma probabilidad de complicación y el volumen irradiado del tejido investigado (Hopewell and Trott, 2000). Los algoritmos utilizados para la

representación de curvas dosis-respuesta manejan bien el efecto volumen y su forma representa una sigmoide (Adamus-Gorka et al., 2011).

Como ejemplo, en la figura V.1 se representan las curvas TCP y NTCP para los contornos “PTV_rectangle” y “rectangle” tomados del maniquí de referencia definido en el anexo III.1 (Li et al., 2012). Para calcular las curvas TCP se utiliza el algoritmo desarrollado en el módulo III y para calcular la curva NTCP se utiliza el algoritmo denominado Poisson-LQ en el módulo IV. La elección de este algoritmo para cálculos de NTCP en lugar del algoritmo LKB se debe a que este último no utiliza el modelo LQ para sus cálculos. Nos parecía más coherente utilizar el modelo Poisson-LQ en una aplicación dedicada al modelo LQ como pretende ser LQlab y dejar el modelo LKB como un modelo de referencia o de consulta. El modo en el que se aplican estos algoritmos para calcular la curva dosis-respuesta se describe en el anexo V.1 mediante un mapa de procesos.

En la figura V.1 también se representa la curva PSC o P+ calculada aplicando la siguiente ecuación, para cada valor de dosis representado en el eje de abscisas.

$$PSC = TCP \cdot (1 - NTCP) \quad (V.1)$$

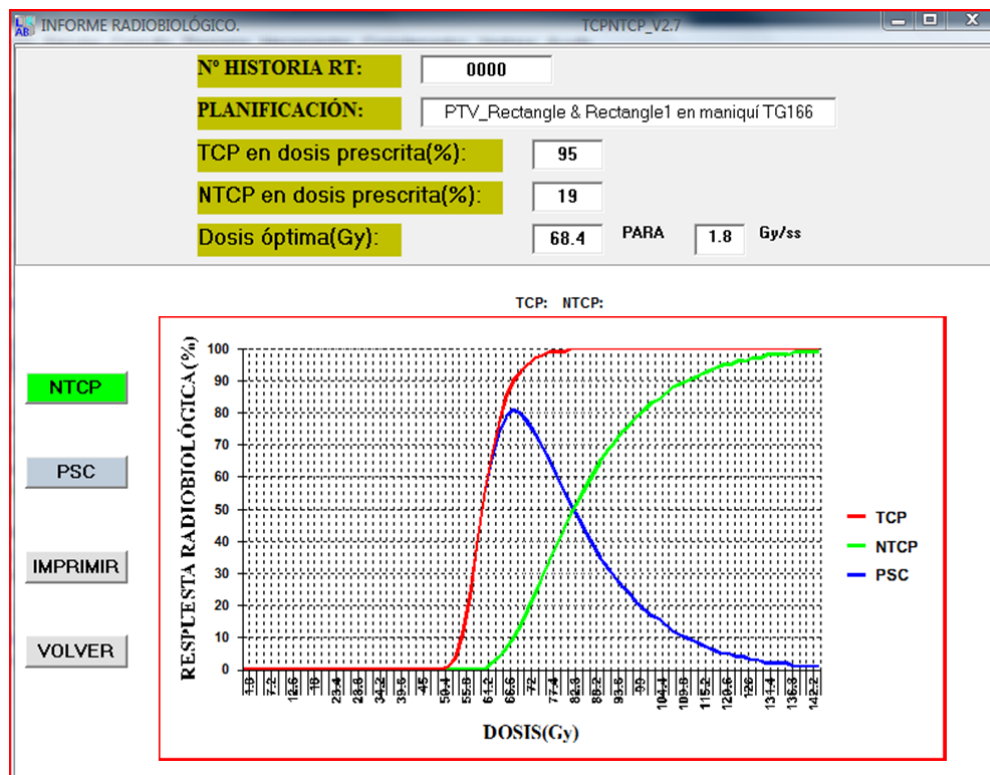


Fig. V.1. Curvas dosis-respuesta para dos estructuras del maniquí de referencia utilizado en el informe 166 de la AAPM.

Relacionado con el efecto volumen, nos parece interesante estudiar cómo, para un volumen irradiado, la probabilidad de complicación depende de la arquitectura de los tejidos irradiados (en apartado IV.1.2, del módulo IV se hizo una brevísima descripción de las implicaciones de la arquitectura de los tejidos en el efecto volumen). Utilizando LQlab, vamos a comprobar que para un órgano con estructura típica en paralelo (por ejemplo, pulmón) el número de vóxeles acumulados en zonas de dosis medias es el

valor más decisivo que define la probabilidad de complicación de dicho órgano. Por otro lado, volúmenes en zonas de altas dosis no altera la probabilidad de complicación. Veamos una figura donde se representa esta situación:

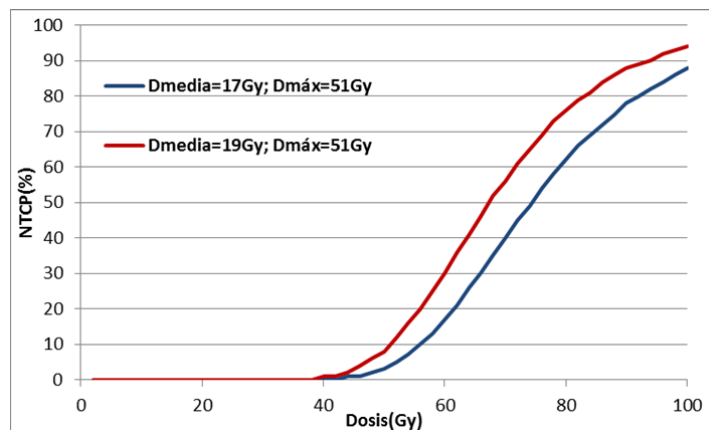


Fig.V.2 NTCP para neumonitis de dos HDV con idéntico valor de dosis máxima y diferencia en dosis media de 2 Gy.

En la figura V.2 se representan dos curvas de NTCP para pulmón (la complicación considerada es la producción neumonitis). Las dos curvas parten del mismo HDV, la diferencia entre ellas reside en que para la curva roja se acumulan más vóxeles en la zona de dosis medias (alrededor de 20 Gy), lo que hace subir el valor de la dosis media del HDV en 2 Gy. Por otro lado, se mantienen el mismo número de vóxeles en las zonas de altas dosis (más de 40 Gy). Esta subida en dosis media de 2 Gy tiene como consecuencia un aumento en la probabilidad de complicación para este órgano de estructura en paralelo. Por el contrario, si la modificación del HDV consistiera en acumular vóxeles en las zonas de altas dosis dejando invariable la dosis media del HDV el resultado se representa en la Figura V.3:

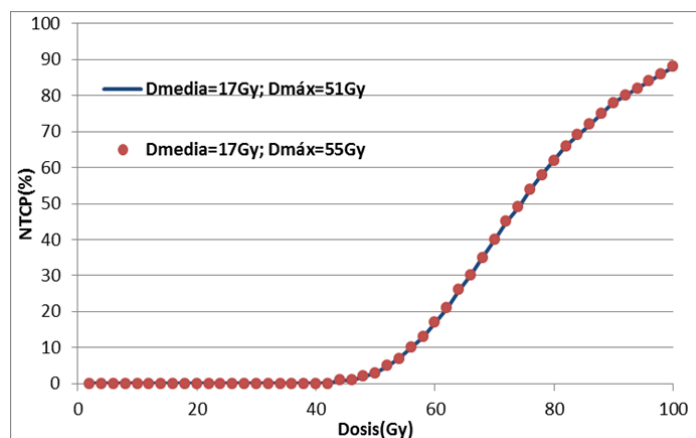


Fig V.3 NTCP para dos HDV con idéntica dosis media y diferencia de 4 Gy en la dosis máxima.

Es decir, para este órgano el efecto de aumentar el volumen irradiado en las dosis medias tiene más influencia que hacerlo en las zonas de dosis altas si dichas dosis

medias se mantienen constantes. Por este motivo los órganos en paralelo pueden tolerar dosis altas en volúmenes pequeños si las dosis medias son tolerables. Veamos, por otro lado, este mismo análisis para médula espinal (la complicación considerada es la producción de mielitis), un órgano de estructura en serie.

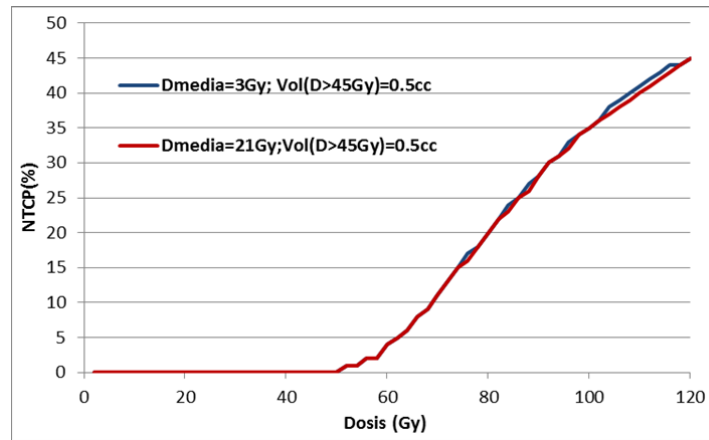


Fig. V. 4 NTCP para dos HDV de médula con iguales volúmenes irradiados a dosis altas (>45 Gy) pero con una diferencia en dosis media

Como en el caso anterior alteremos el HDV de modo que acumulemos vóxeles en zonas de dosis medias mientras se mantiene constante el número de vóxeles en las zonas de altas dosis (Fig.V.4). Aumentamos la dosis media en 18 Gy y las curvas son prácticamente iguales. Por otro lado, si aumentamos el número de vóxeles en zonas de altas dosis (>45 Gy) manteniendo la dosis media original tendremos los resultados de la Figura V.5:

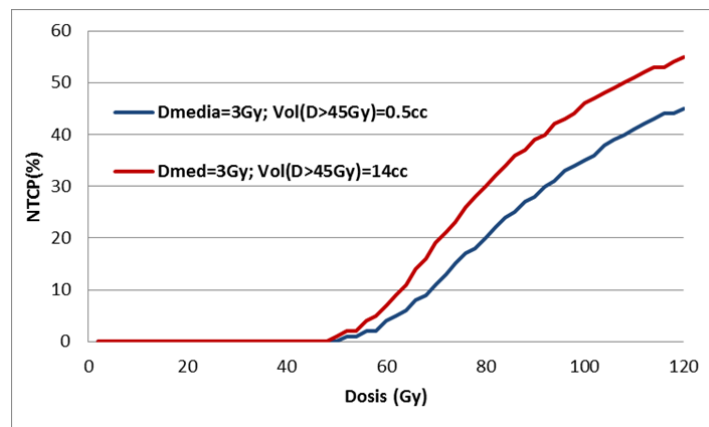


Fig. V.5 NTCP para dos HDV de médula con idéntica dosis media y diferente valor para volúmenes irradiados a dosis altas.

Estas gráficas muestran que para la médula, órgano en serie, el aumento del volumen irradiado en zonas de altas dosis se traduce en un aumento de la probabilidad de complicación, mientras que un aumento importante del volumen irradiado en dosis medias no altera prácticamente la NTCP si las dosis altas son tolerables. Por esta razón para órganos con este tipo de estructura las dosis altas son las que definen las probabilidades de complicación.

Estos resultados de NTCP, dependientes del tipo de estructura y localización del volumen irradiado, son un buen indicador de la versatilidad del algoritmo utilizado y, de manera indirecta, de un buen manejo del efecto volumen por parte de LQlab.

V.3 Representación gráfica con LQlab.

Este análisis basado en la representación gráfica de las curvas dosis-respuesta se ha hecho con la aplicación LQlab. Para ello veamos qué pasos hay que seguir dentro de la aplicación para realizarlo.

- a. Desde la ventana principal de la aplicación pulsamos el botón “Curvas Dosis-Respuesta (Fig. V.6)

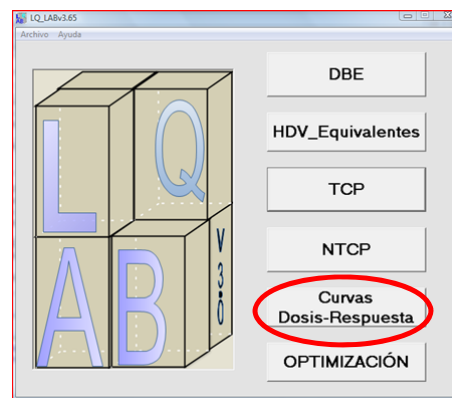


Fig. V.6 Selección del botón Curvas Dosis-Respuesta en la ventana principal de la aplicación LQlab.

- b. Selección de las curvas a representar. Podemos representar sólo TCP, NTCP o haciendo “click” sobre las dos, adquirir datos para las dos curvas. (Fig V.7). Después de la selección aparecen la frase “Pulsar Aceptar” para empezar con el cálculo de dichas curvas.

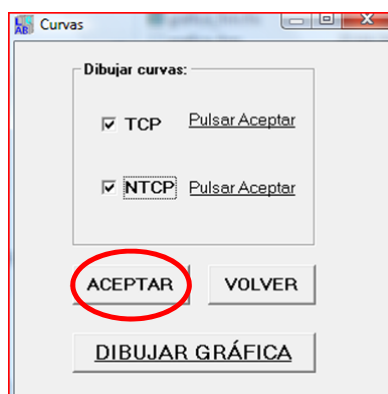


Fig. V.7 Selección de curvas a representar: TCP, NTCP o ambas.

- c. Pulsando “aceptar” se abre la ventana para el cálculo de dicha curva. Si se seleccionan las dos curvas, TCP y NTCP, primero calcula TCP.

Fig. V.8 Ventana de generación de datos gráficos de la curva TCP.

Antes de pulsar el botón “Generar Datos Gráficos” se habrá tenido que cargar el HDV diferencial proveniente del SPT y seleccionar los parámetros radiobiológicos del tumor así como el esquema de tratamiento. Después del cálculo aparecerá la siguiente ventana:

Fig. V.9 Pantalla de la aplicación LQlab tras el cálculo de la TCP.

Después del cálculo de TCP aún quedaría por calcular la NTCP, para ello tenemos que volver a pulsar el botón “ACEPTAR”, se abrirá la ventana de la figura V.10. En el menú donde aparece fichero importaremos el HDV del OAR en cuestión, seleccionaremos los parámetros radiobiológicos asociados a la complicación, completaremos los datos del esquema original, dosis total y dosis por sesión; por último

pulsaremos el botón GENERAR CURVA DOSIS RESPUESTA para iniciar los cálculos.

The screenshot shows the 'NTCP Modelo LQ' window with the following fields and values:

- Parámetros Radiobiológicos:**
 - COMPLICACIONES (dropdown menu)
 - a: 8
 - α/β (Gy): 3
 - s: 8.4
 - TD50(1) (Gy): 75.1
 - γ : 2.8
- Esquema original:**
 - Dtot. (Gy): 72
 - dses. (Gy): 1.8
- Índices Radiobiológicos:**
 - GENERAR CURVA DOSIS RESPUESTA (button)

Fig. V.10 Ventana de cálculo de los puntos de la curva NTCP.

Una vez calculadas las dos curvas hemos de pulsar el botón DIBUJAR GRÁFICA (Fig. V.11)

The screenshot shows the 'Curvas' window with the following elements:

- Dibujar curvas:**
 - ☒ TCP (Calculado)
 - ☒ NTCP (Calculado)
- ACEPTAR (button)
- VOLVER (button)
- DIBUJAR GRÁFICA (button, circled in red)

Fig. V.11 Pantalla de la aplicación LQlab para acceder a la zona de representación gráfica de TCP y NTCP.

- d. Al cargar la ventana de representación gráfica aparece dibujada la curva TCP. Si existe la curva NTCP calculada se representará si se pulsa el botón NTCP. Una vez representadas dichas curvas, podemos representar la curva PSC pulsando en el botón PSC. Véase Fig. V. 12.

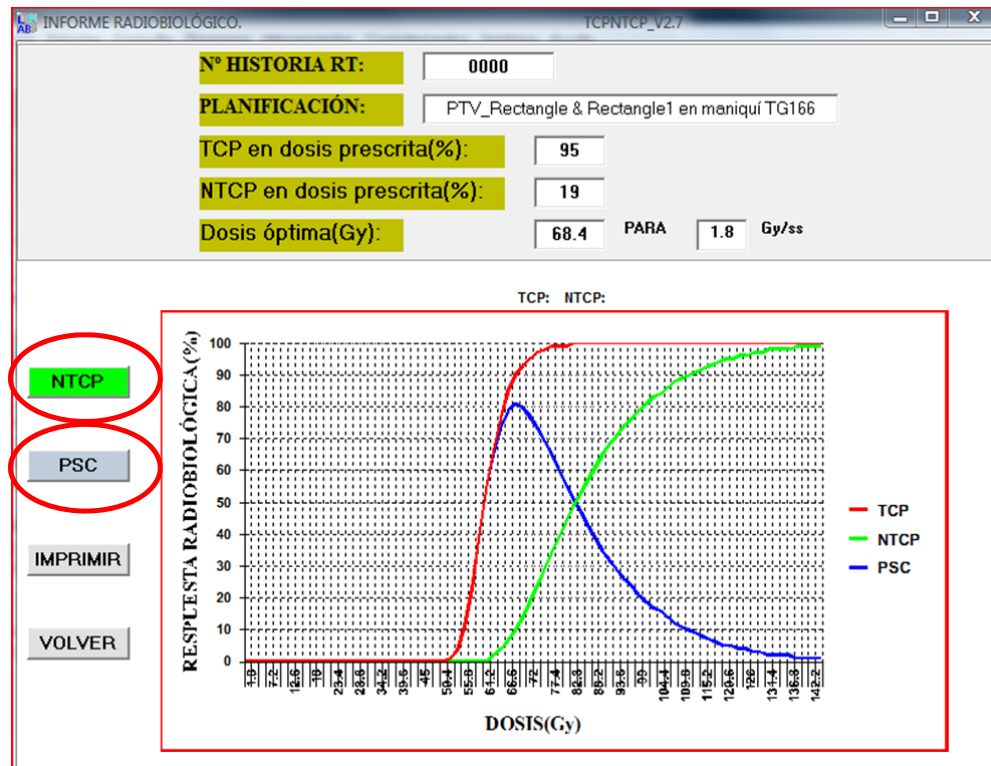


Fig. V. 12 Gráficas dosis-respuesta. Resultado final del proceso de cálculo en LQlab.

V.4 OPTIMIZACIÓN

Relacionada con la herramienta de cálculo de curvas dosis-respuesta, hemos generado un módulo que hemos denominado OPTIMIZACIÓN dentro de la aplicación LQlab. La optimización de la que hablamos no tiene que ver con otras aparecidas en la literatura y que están relacionadas, por un lado, con la individualización de los tratamientos desde el punto de vista de la radiosensibilidad (Núñez et al., 2008)) y, por otro, con la idea de optimización asociada a restricciones y objetivos sobre tejidos sanos y volúmenes blanco, respectivamente, utilizados en técnicas de IMRT o VMAT través de la denominada planificación inversa.

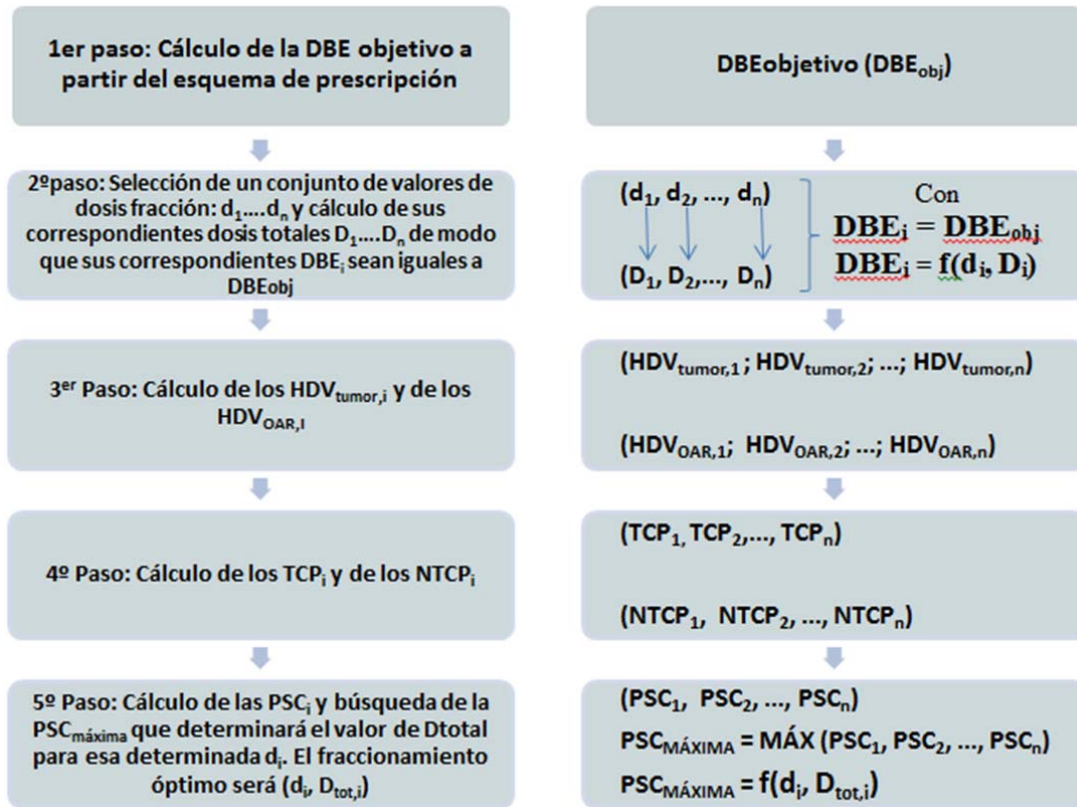
La optimización desarrollada en esta aplicación se lleva a cabo a partir de la PSC. Este concepto ayuda a elegir el fraccionamiento óptimo, es decir, el conjunto (dosis total, dosis fracción) que conduce al valor máximo de la PSC. Se utiliza la DBE del esquema de irradiación prescrito por el médico para transformar los HDV originales en HDV para diferentes dosis por sesión que se usen en el cálculo. Se explica más adelante con detalle.

V.4.1 EL PROCESO DE OPTIMIZACIÓN

A partir del esquema de fraccionamiento prescrito por el médico, se calcula la DBE para el tumor, que podemos denominar DBEobjetivo o de prescripción. Con este esquema obtenemos un HDV para tumor y otro para el OAR cuya complicación debería ser tan importante como la pérdida de control tumoral (en el caso de que haya varios órganos limitantes se realizará el proceso para cada uno y, de entre todos los resultados, se elegirá aquel obtenido con el OAR más restrictivo).

Un esquema del proceso seguido se representa en la tabla V.1. Se elegirá un conjunto de valores de dosis por sesión (d_i con $i=1$ a n) que servirán de tentativa para buscar la óptima. En la práctica se toman $n=16$ y el intervalo entre las dosis por sesión es de 0.1 Gy.

Tabla V.1 Esquema del proceso seguido en búsqueda de esquema óptimo



Para cada uno de estos valores de dosis por sesión (d_i) se calculará la dosis total (D_i) cuya DBE sea igual a la DBEobjetivo. Se puede decir con la DBE_i es una función de d_i y D_i , como dice en la tabla V.1: $\text{DBE}_i = f(d_i, D_i)$. Utilizando cada uno de estos valores de dosis total se obtendrán los HDV_{tumor,i} y HDV_{OAR,i} calculados a partir de los HDV_{tumor} y HDV_{OAR} del fraccionamiento de prescripción. Esto se puede hacer ya que los HDV no dependen de la dosis por sesión, sólo de la dosis física total. Un HDV obtenido para una dosis total de 70 Gy se transforma en otro de 72 Gy sin más que multiplicar cada *bin* de dosis del HDV por el factor 72/70.

Para cada uno de estos nuevos HDV calculados se obtendrán las curvas de TCP, NTCP y PSC (el programa, internamente, realiza el proceso desarrollado en el apartado V.3, tantas veces como dosis por sesión utilicemos, n ; se aplica el mapa del proceso descrito en el anexo V para cada dosis por sesión elegida). Habrá tantos valores de TCP, NTCP y PSC como tentativas haya de dosis por sesión. Se determina el valor de dosis total ($\mathbf{D}_{tot,i}$ en la tabla V.1) para la cual la PSC correspondiente a cada dosis por sesión alcanza el valor máximo. Es decir, $PSC = f(\mathbf{d}_i, \mathbf{D}_{tot,i})$, donde \mathbf{D}_i puede diferir, en general, de $\mathbf{D}_{tot,i}$. Finalmente, el máximo de este conjunto de valores de PSC corresponderá al fraccionamiento óptimo.

Este procedimiento asume las incertidumbres de los parámetros radiobiológicos heredadas de los cálculos de la TCP y la NTCP.

Ebert (2000) realizó un estudio donde se analizaban los indicadores TCP y EUD y concluyó que la EUD podría ser un índice más robusto para la optimización buscada en ciertas aplicaciones donde los parámetros radiobiológicos no fuesen bien conocidos. Dentro de las conclusiones se recomendaba que los índices EUD y TCP se consideraran juntos como una herramienta más completa de evaluación de dosis.

Siguiendo estas recomendaciones se ha introducido, junto a la función objetivo PSC, otra función objetivo derivada de los valores de la dosis uniforme equivalente generalizada (gEUD) (Wu et al., 2002). La función objetivo basada en la gEUD utilizada en LQlab tiene la siguiente expresión:

$$f_{obj} = f_{tumor} \times f_{oar}$$

Donde,

$$f_{tumor} = \frac{1}{1 + gEUD_0 / gEUD}$$

y

$$f_{oar} = \frac{1}{1 + gEUD / gEUD_0}$$

siendo $gEUD_0$ la correspondiente a la dosis de prescripción para el tumor y a la TD50 para el OAR. Tanto $gEUD$ como $gEUD_0$ se calculan según se indicó en el módulo II. La elección de TD50 es totalmente arbitraria. En algunas aplicaciones se utiliza TD5, pero nosotros hemos optado por TD50 ya que es la referencia que se utiliza también en los algoritmos que aplicamos para el cálculo de la NTCP. La función objetivo global que combina los conceptos de $gEUD$ y PSC, cuyo valor buscamos que sea máximo, es la siguiente:

$$f_{objetivo\ global} = PSC_i \times f_{obj,i}$$

Donde el subíndice i barre todos los posibles valores de $(\mathbf{d}_i, \mathbf{D}_i)$ de los esquemas de irradiación generados (ver tabla V.1).

V.4.2 OPTIMIZACIÓN EN LQlab

Para iniciar el proceso de optimización pulsamos el botón OPTIMIZACIÓN en la ventana principal de la aplicación.

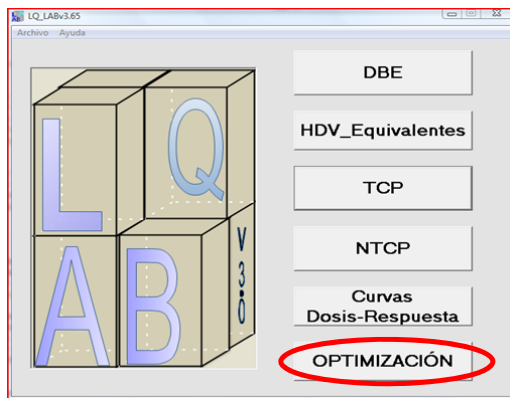


Fig. V. 13. Selección de la optimización en la ventana principal de LQlab.

En la siguiente ventana hay que importar los HDV diferenciales, correspondientes al fraccionamiento de prescripción, del plan cuyo esquema queremos optimizar. Para realizar dicha importación, hay que pulsar los botones ABRIR_PTV_HDV y ABRIR_OAR_HDV, Fig. V. 14

[illegible]

Fig.V.14 Formulario de optimización. Se señalan los botones para importar los HDV para PTV y OAR necesarios para el cálculo.

Los parámetros radiobiológicos correspondientes al volumen de planificación de tratamiento (PTV) y al OAR se seleccionan de los desplegables de la Fig. V. 15. Hemos seleccionado como ejemplo de PTV y OAR, del mismo modo que en el apartado 2 de este módulo, los HDV tomados del maniquí de referencia definido en el anexo III.1., denominados “ptv_rectangle” y “rectangle1”, respectivamente.

[illegible]

Fig. V. 15 Selección de los parámetros radiobiológicos para tumor y para OAR.

Seleccionado el esquema original y pulsando el botón CALCULAR iniciamos el proceso de optimización. Por defecto se tiene seleccionado la opción de NO CONTRIBUCIÓN DE LA gEUD en dicho proceso. El resultado se muestra en la Fig. V. 16.

Optimización

Abrir_PTV_HDV

ptv_rectangle [v]

$\rho_{\text{clon.(cm-3)}}$ [1277527]

$\alpha_{(Gy^{-1})}$ [0.19] $\sigma \alpha_{(Gy^{-1})}$ [0.001]

$\beta_{(Gy^{-2})}$ [0.019] $\sigma \beta_{(Gy^{-2})}$ [0.001]

Tpot_(dias) [100] Tk_(dias) [56]

Abrir_OAR_HDV

rectangle1 [v]

$\alpha_{(Gy^{-1})}$ [0.09] TD50_(Gy) [75.1]

$\beta_{(Gy^{-2})}$ [0.03] γ [2.8]

$\alpha/\beta_{(Gy)}$ [3] S [8.4]

Esquema original
Dtot_(Gy) [72] dses_(Gy) [1.8]
Ttot(dias) [56]

Contribución de la gEUD en la optimización
☐ SI ☒ NO

CALCULAR

Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
1.6	70.4	44	90.9	8.6
1.7	69.7	41	91.0	10.1
1.8	68.4	38	89.6	10.4
1.9	68.4	36	90.9	13.5
2.0	68.0	34	91.3	15.9
2.1	67.2	32	90.8	17.3
2.2	66.0	30	89.4	17.5
2.3	64.4	28	86.5	16.5
2.4	64.8	27	89.1	21.2
2.5	62.5	25	83.6	17.8
2.6	62.4	24	85.1	20.9
2.7	62.1	23	85.8	23.5
2.8	61.6	22	85.8	25.4
2.9	60.9	21	85.1	26.6
3.0	60.0	20	83.5	26.9
3.1	58.9	19	80.8	26.5

Esquema óptimo
Dtot_(Gy) [70.4] dses_(Gy) [1.6] Ttot(dias) [62]
Dtot Equivalente al esquema original: [73.6] (Gy)

Fig. V. 16. Resultado inicial del proceso de optimización. Se resalta en color verde el resultado óptimo.

Los resultados de este ejemplo indicarían que el fraccionamiento óptimo (resaltado en verde) correspondería a 70.4Gy/ 44x1.6 Gy. Como se muestra en la parte inferior derecha de la figura V.16, recuadro en amarillo, el término **Dtot Equivalente al esquema original** indica que, para esta dosis por sesión (1.6 Gy), la dosis total que es equivalente al esquema prescrito sería de 73.6 Gy, es decir:

$$DBE_{\text{objetivo}} \equiv DBE(72\text{Gy}/40 \times 1.8\text{Gy}) = DBE(73.6\text{Gy}/46 \times 1.6\text{Gy})$$

Pero, para $d=1.6$ Gy, la dosis total óptima calculada, que corresponde al valor máximo de la PSC para esa dosis por fracción, es de 70.4 Gy, dos sesiones menos que la dosis total que igualaría la DBE de prescripción para esta dosis por sesión. Para cada dosis por sesión que se prueba (cada una de las filas de la tabla de la figura V.16), la dosis total que conduce a un valor PSC_i máximo no coincide, en general, con la dosis total cuya DBE coincidiría con la DBE_{objetivo} o de prescripción. Como ejemplo, en la figura V.1 y en la figura V.16 tenemos que la dosis de prescripción es 72Gy/ 40x1.8Gy y, sin embargo, la dosis óptima calculada con PSC es 68.4Gy para esta dosis por sesión, es decir, las DBE de estos dos esquemas no coinciden ni es necesario que lo hagan.

En primera instancia, hemos tomado los parámetros radiobiológicos utilizados en la figura V.1 con el fin de comparar los resultados obtenidos en el procedimiento “Curvas Dosis-Respuesta”, con los obtenidos con el procedimiento actual de “Optimización”. Sería una incongruencia que estos dos procedimientos, “Curvas Dosis-Respuesta” y “Optimización”, dieran resultados diferentes para la misma dosis por sesión. Es decir, en la Fig. V.1, para la dosis por sesión 1.8 Gy, se indica que la dosis total óptima es 68.4 Gy con unos valores de TCP y NTCP de 89.6 % y 10.4 %, respectivamente. Estos resultados coinciden con los obtenidos en la fig. V. 16 para la dosis por sesión 1.8 Gy (ver fila 3 de la tabla de dicha figura, se ha encuadrado el resultado con un rectángulo rojo), como era de esperar.

The screenshot shows the 'Optimización' software interface. On the left, there are input fields for parameters: ρ (1277527), α (0.19), β (0.019), T_{pot} (12), T_k (14), α (0.09), $TDS0$ (75.1), β (0.03), γ (2.8), α/β (3), S (8.4), D_{tot} (72), d_{ses} (1.8), and T_{tot} (56). On the right, there is a table titled 'Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:' with columns: Dses(Gy), Dtot(Gy), Sesiones, TCP(%), and NTCP(%). The table shows results for various doses per session, with the row for 2.1 Gy highlighted in green. Below the table, there are fields for 'Esquema óptimo' (Dtot: 71.4, dses: 2.1, Ttot: 48) and 'Dtot Equivalente al esquema original: 69.3 (Gy)'. A 'CALCULAR' button is visible above the table.

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
1.6	80.0	50	77.8	31.9
1.7	78.2	46	79.1	31.6
1.8	77.4	43	82.7	34.0
1.9	74.1	39	77.4	28.9
2.0	74.0	37	82.6	33.0
2.1	71.4	34	78.5	29.5
2.2	70.4	32	79.7	30.7
2.3	69.0	30	79.0	30.4
2.4	67.2	28	76.2	28.7
2.5	67.5	27	81.7	33.7
2.6	65.0	25	75.4	29.4
2.7	64.8	24	78.7	32.5
2.8	64.4	23	80.7	34.9
2.9	63.8	22	81.7	36.6
3.0	63.0	21	81.8	37.5
3.1	62.0	20	80.9	37.6

Fig. V. 17 Resultados de optimización considerando el efecto del tiempo total de tratamiento.

En la Fig. V. 17 tenemos los resultados de la optimización utilizando valores temporales más cercanos a la realidad para la mayoría de tumores. En esta figura vemos cómo se penalizan aquellos esquemas que hacen que el tiempo total de tratamiento sea excesivo. Para este ejemplo, el resultado indicaría que el esquema óptimo sería 71.4/34x2.1 Gy, 6 sesiones menos que el esquema original 72/40x1.8 Gy.

Los valores absolutos de los índices radiobiológicos TCP y NTCP no tienen más valor que aquel que se otorgue a la confianza en los parámetros radiobiológicos correspondientes al tumor y a la complicación del OAR que se estudie. Pero lo más relevante de estos cálculos son las diferencias relativas de estos índices entre los diferentes fraccionamientos, ya que los resultados se basan en estas diferencias y no en sus valores absolutos.

Si repetimos los cálculos anteriores seleccionando la opción “**contribución de la gEUD al proceso de optimización**”, tendremos los resultados que se muestran en la figura V.18:

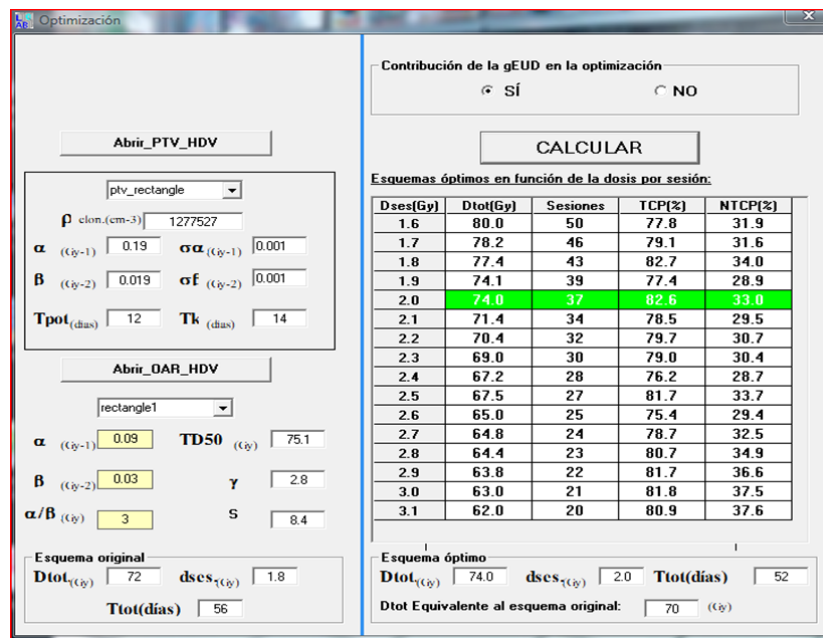


Fig. V. 18 Resultados de la optimización con contribución de la gEUD.

En la Fig. V. 18 tenemos seleccionada la opción **SÍ** en “**Contribución de la gEUD en la optimización**”. Con esta contribución, el esquema óptimo pasa a ser 74/37x2 Gy. Este esquema resulta con 3 fracciones más que el obtenido previamente; esto es debido a que en el cálculo de la gEUD no interviene ningún factor temporal, de modo que la duración del tratamiento tiene menor peso en la nueva función de mérito usada para buscar el esquema óptimo.

Veamos cómo funciona la aplicación utilizando HDV obtenidos de planes reales de tratamiento. En primer lugar veamos una planificación de próstata, cuyo órgano de riesgo más significativo suele ser el recto:

Optimización

Abrir_PTV_HDV

Próstata

ρ clon.(cm⁻³) 100000000

α (Gy⁻¹) 0.31 $\sigma\alpha$ (Gy⁻¹) 0.27

β (Gy⁻²) 0.103 $\sigma\beta$ (Gy⁻²) 0.028

Tpot (días) 30 Tk (días) 20

Abrir_OAR_HDV

Recto(fistula)

α (Gy⁻¹) 0.03 TD50 (Gy) 80

β (Gy⁻²) 0.012 γ 2.2

α/β (Gy) 3 S 1

Esquema original

Dtot_(Gy) 70 dses_(Gy) 2

Ttot(días) 49

Contribución de la gEUD en la optimización

☐ SÍ ☒ NO

CALCULAR

Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
1.8	73.8	41	87.9	4.8
1.9	72.2	38	88.0	4.9
2.0	70.0	35	87.7	4.4
2.1	69.3	33	88.4	5.0
2.2	68.2	31	88.8	5.3
2.3	66.7	29	88.8	5.2
2.4	64.8	27	88.4	4.7
2.5	65.0	26	89.6	6.0
2.6	62.4	24	88.6	4.8
2.7	62.1	23	89.3	5.6
2.8	61.6	22	89.9	6.2
2.9	60.9	21	90.3	6.7
3.0	57.0	19	87.8	4.0
3.1	58.9	19	90.4	6.8
3.2	57.6	18	90.2	6.5
3.3	56.1	17	89.7	5.9

Esquema óptimo

Dtot_(Gy) 56.1 dses_(Gy) 3.3 Ttot(días) 24

Dtot Equivalente al esquema original: 56.1 (Gy)

Figura V.19. Optimización para un tratamiento de próstata.

Es decir, con los HDV de PTV y RECTO tenemos que un esquema de 70/35x2 Gy puede ser optimizado a 56.1/17x3.3 Gy, además, como indica la figura V.19, para este fraccionamiento (3.3 Gy) la **Dtot Equivalente al esquema original** coincide con la calculada, cumpliéndose así con la prescripción médica.

Pero esta misma figura también nos deja la duda de si más allá de la dosis por sesión elegida (3.3 Gy) habrá otro esquema óptimo (o en el otro extremo, como ocurre en la figura V.16, si para dosis por sesión menores que 1.6 Gy habrá otro esquema óptimo). Para resolverla se introduce en una versión superior del programa una opción que al usuario le permita elegir la dosis por sesión mínima a partir de la cual comience el análisis.

Optimización

Abrir_PTV_HDV

Próstata

ρ clon.(cm⁻³) 100000000

α (Gy⁻¹) 0.31 $\sigma\alpha$ (Gy⁻¹) 0.27

β (Gy⁻²) 0.103 $\sigma\beta$ (Gy⁻²) 0.028

Tpot (días) 30 Tk (días) 20

Abrir_OAR_HDV

Recto(fistula)

α (Gy⁻¹) 0.03 TD50 (Gy) 80

β (Gy⁻²) 0.012 γ 2.2

α/β (Gy) 3 S 1

Esquema original

Dtot_(Gy) 70 dses_(Gy) 2

Ttot(días) 49

Contribución de la gEUD en la optimización

☐ SÍ ☒ NO

Dosis por sesión mínima(Gy): 2

CALCULAR

Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
2.0	70.0	35	87.7	4.4
2.1	69.3	33	88.4	5.0
2.2	68.2	31	88.8	5.3
2.3	66.7	29	88.8	5.2
2.4	64.8	27	88.4	4.7
2.5	65.0	26	89.6	6.0
2.6	62.4	24	88.6	4.8
2.7	62.1	23	89.3	5.6
2.8	61.6	22	89.9	6.2
2.9	60.9	21	90.3	6.7
3.0	57.0	19	87.8	4.0
3.1	58.9	19	90.4	6.8
3.2	57.6	18	90.2	6.5
3.3	56.1	17	89.7	5.9
3.4	54.4	16	89.0	5.1
3.5	52.5	15	88.0	4.2

Esquema óptimo

Dtot_(Gy) 54.4 dses_(Gy) 3.4 Ttot(días) 22

Dtot Equivalente al esquema original: 54.4 (Gy)

Figura V. 20 Optimización del ejemplo de la figura V.19 partiendo de una dosis por sesión mínima de 2 Gy.

Véase la figura V.20 donde se analiza el mismo ejemplo de la figura V.19 empezando en 2 Gy como dosis por sesión mínima. Como se muestra en dicha figura hay un nuevo esquema óptimo para este plan de tratamiento, 54.4/16x3.4 Gy. Como se muestra en la figura V.20 este esquema óptimo obtiene valores TCP y NTCP de 89% y 5.1%, respectivamente, frente a los 87.7% y 4.5% del esquema prescrito por el médico. Es decir, valores muy parecidos en índices radiobiológicos. La gran diferencia radica en que el paciente terminaría el tratamiento 27 días antes siguiendo el esquema óptimo en lugar de hacerlo con el esquema de prescripción.

Con esta opción para decidir la dosis de inicio para el análisis, cada vez que el esquema óptimo elegido sea el último o el primero del cálculo, podemos elegir otra dosis mínima superior o inferior que permita estudiar esquemas con dosis por sesión más altas o más bajas, respectivamente.

Si utilizamos la contribución de la gEUD, el resultado es:

The screenshot shows the 'Optimización' window with the following sections:

- Contribución de la gEUD en la optimización:** Radio button 'SÍ' is selected.
- Dosis por sesión mínima(Gy):** 1.8. A 'CALCULAR' button is present.
- Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:** A table with 5 columns: Dses(Gy), Dtot(Gy), Sesiones, TCP(%), and NTCP(%). The row for 2.5 Gy is highlighted in green.
- Esquema original:** Parameters for 'Próstata' (Prostate) including $\rho_{clon.(cm^{-3})}$, $\alpha_{(Gy^{-1})}$, $\beta_{(Gy^{-2})}$, $Tpot_{(días)}$, $Tk_{(días)}$, $\sigma\alpha_{(Gy^{-1})}$, $\sigma\beta_{(Gy^{-2})}$, $\alpha_{(Gy^{-1})}$, $TD50_{(Gy)}$, γ , $\alpha/\beta_{(Gy)}$, S , $Dtot_{(Gy)}$, $dses_{(Gy)}$, and $Ttot_{(días)}$.
- Esquema óptimo:** $Dtot_{(Gy)}$ is 65.0, $dses_{(Gy)}$ is 2.5, and $Ttot_{(días)}$ is 36.
- Dtot Equivalente al esquema original:** 65 (Gy).

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
1.8	73.8	41	87.9	4.8
1.9	72.2	38	88.0	4.9
2.0	70.0	35	87.7	4.4
2.1	69.3	33	88.4	5.0
2.2	68.2	31	88.8	5.3
2.3	66.7	29	88.8	5.2
2.4	64.8	27	88.4	4.7
2.5	65.0	26	89.6	6.0
2.6	62.4	24	88.6	4.8
2.7	62.1	23	89.3	5.6
2.8	61.6	22	89.9	6.2
2.9	60.9	21	90.3	6.7
3.0	57.0	19	87.8	4.0
3.1	58.9	19	90.4	6.8
3.2	57.6	18	90.2	6.5
3.3	56.1	17	89.7	5.9

Figura V.21 Contribución de la gEUD en la optimización del plan de tratamiento del ejemplo de la figura V.19.

Esta contribución elige esquemas con dosis por fracción menores ya que, como se ha mencionado anteriormente, la gEUD no penaliza la prolongación del tiempo de tratamiento. En la figura V.22 se muestra el mismo cálculo pero iniciando el análisis en otra dosis por sesión. Como se aprecia en esta figura el resultado es el mismo.

Optimización

Abrir_PTV_HDV

Próstata

$\rho_{\text{clon. (cm-3)}}$ 100000000

$\alpha_{(\text{Gy-1})}$ 0.31 $\alpha\alpha_{(\text{Gy-1})}$ 0.27

$\beta_{(\text{Gy-2})}$ 0.103 $\alpha f_{(\text{Gy-2})}$ 0.028

$T_{\text{pot}}_{(\text{días})}$ 30 $T_k_{(\text{días})}$ 20

Abrir_OAR_HDV

Recto(fistula)

$\alpha_{(\text{Gy-1})}$ 0.03 $TD50_{(\text{Gy})}$ 80

$\beta_{(\text{Gy-2})}$ 0.012 γ 2.2

$\alpha/\beta_{(\text{Gy})}$ 3 S 1

Esquema original

$D_{\text{tot}}_{(\text{Gy})}$ 70 $d_{\text{ses}}_{(\text{Gy})}$ 2

$T_{\text{tot}}_{(\text{días})}$ 49

Contribución de la gEUD en la optimización

☒ SÍ ☐ NO

Dosis por sesión mínima(Gy): 2 **CALCULAR**

Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
2.0	70.0	35	87.7	4.4
2.1	69.3	33	88.4	5.0
2.2	68.2	31	88.8	5.3
2.3	66.7	29	88.8	5.2
2.4	64.8	27	88.4	4.7
2.5	65.0	26	89.6	6.0
2.6	62.4	24	88.6	4.8
2.7	62.1	23	89.3	5.6
2.8	61.6	22	89.9	6.2
2.9	60.9	21	90.3	6.7
3.0	57.0	19	87.8	4.0
3.1	58.9	19	90.4	6.8
3.2	57.6	18	90.2	6.5
3.3	56.1	17	89.7	5.9
3.4	54.4	16	89.0	5.1
3.5	52.5	15	88.0	4.2

Esquema óptimo

$D_{\text{tot}}_{(\text{Gy})}$ 65.0 $d_{\text{ses}}_{(\text{Gy})}$ 2.5 $T_{\text{tot}}_{(\text{días})}$ 36

Dtot Equivalente al esquema original: 65 (Gy)

Figura V.22 Contribución de la gEUD a la optimización del plan de tratamiento del ejemplo anterior iniciado el análisis en una dosis por sesión de 2 Gy.

Veamos otro caso clínico: Planificación de mama con esquema de prescripción 48/24x2Gy. El resultado de la optimización se muestra en la Fig. V. 23:

Optimización

Abrir_PTV_HDV

Mama

$\rho_{\text{clon. (cm-3)}}$ 100000000

$\alpha_{(\text{Gy-1})}$ 0.51 $\alpha\alpha_{(\text{Gy-1})}$ 0.14

$\beta_{(\text{Gy-2})}$ 0.061 $\alpha f_{(\text{Gy-2})}$ 0.042

$T_{\text{pot}}_{(\text{días})}$ 7 $T_k_{(\text{días})}$ 10

Abrir_OAR_HDV

Pulmón(neumonitis)

$\alpha_{(\text{Gy-1})}$ 0.06 $TD50_{(\text{Gy})}$ 13

$\beta_{(\text{Gy-2})}$ 0.02 γ 1.7

$\alpha/\beta_{(\text{Gy})}$ 3 S 0.03

Esquema original

$D_{\text{tot}}_{(\text{Gy})}$ 48 $d_{\text{ses}}_{(\text{Gy})}$ 2

$T_{\text{tot}}_{(\text{días})}$ 34

Contribución de la gEUD en la optimización

☐ SÍ ☒ NO

Dosis por sesión mínima(Gy): 1.8 **CALCULAR**

Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP(%)	NTCP(%)
1.8	57.6	32	86.9	8.1
1.9	57.0	30	88.3	8.2
2.0	56.0	28	89.0	7.9
2.1	54.6	26	89.0	7.2
2.2	55.0	25	91.1	8.4
2.3	52.9	23	90.0	6.8
2.4	52.8	22	91.2	7.4
2.5	52.5	21	92.0	7.8
2.6	52.0	20	92.5	7.9
2.7	51.3	19	92.7	7.8
2.8	50.4	18	92.6	7.5
2.9	49.3	17	92.2	6.9
3.0	48.0	16	91.4	6.0
3.1	49.6	16	94.1	8.7
3.2	48.0	15	93.0	7.3
3.3	46.2	14	91.4	5.8

Esquema óptimo

$D_{\text{tot}}_{(\text{Gy})}$ 48.0 $d_{\text{ses}}_{(\text{Gy})}$ 3.2 $T_{\text{tot}}_{(\text{días})}$ 21

Dtot Equivalente al esquema original: 41.6 (Gy)

Figura V.23 Optimización para un plan de tratamiento de mama.

Y haciendo uso de la opción de contribución de la gEUD, el resultado es más conservador eligiendo un fraccionamiento de 2.3 Gy., véase figura V.24:

Optimización

Abrir_PTV_HDV

Mama

ρ clon.(cm⁻³) 100000000

α (Gy⁻¹) 0.51 $\sigma\alpha$ (Gy⁻¹) 0.14

β (Gy⁻²) 0.061 $\sigma\beta$ (Gy⁻²) 0.042

Tpot_(días) 7 Tk_(días) 10

Abrir_OAR_HDV

Pulmón(neumonitis)

α (Gy⁻¹) 0.06 TD50 (Gy) 13

β (Gy⁻²) 0.02 γ 1.7

α/β (Gy) 3 S 0.03

Esquema original

Dtot_(Gy) 48 dses_(Gy) 2

Ttot(días) 34

Contribución de la gEUD en la optimización

☒ Sí ☐ NO

Dosis por sesión mínima(Gy): 1.8 **CALCULAR**

Esquemas óptimos en función de la dosis por sesión:

Dses(Gy)	Dtot(Gy)	Sesiones	TCP[%]	NTCP[%]
1.8	57.6	32	86.9	8.1
1.9	57.0	30	88.3	8.2
2.0	56.0	28	89.0	7.9
2.1	54.6	26	89.0	7.2
2.2	55.0	25	91.1	8.4
2.3	52.9	23	90.0	6.8
2.4	52.8	22	91.2	7.4
2.5	52.5	21	92.0	7.8
2.6	52.0	20	92.5	7.9
2.7	51.3	19	92.7	7.8
2.8	50.4	18	92.6	7.5
2.9	49.3	17	92.2	6.9
3.0	48.0	16	91.4	6.0
3.1	49.6	16	94.1	8.7
3.2	48.0	15	93.0	7.3
3.3	46.2	14	91.4	5.8

Esquema óptimo

Dtot_(Gy) 52.9 dses_(Gy) 2.3 Ttot(días) 32

Dosis Equivalente al esquema original: 46 (Gy)

Figura V.24 Contribución de la gEUD en la optimización del plan de tratamiento de mama.

En la figuras V.23 y V.24 hemos seleccionado TD50=13 Gy para neumonitis, valor que es aproximadamente la mitad del utilizado en la bibliografía, TD50=26Gy (Ågren-Cronqvist, 1995). La razón para ello tiene que ver con el poco volumen irradiado de pulmón en un tratamiento de mama y, por consiguiente, la baja toxicidad que de estos tratamientos se puede esperar en dicho órgano. Hemos elegido este valor de TD50 con el fin de tener un valor distinto de cero para los valores calculados de NTCP y, así, evitar que el valor de dosis por sesión máximo sea el seleccionado por defecto como óptimo para este plan. En un tratamiento de mama no se puede utilizar unos parámetros radiobiológicos para tejido sano que se asocian a una complicación severa (neumonitis), cuya aparición es muy improbable para este tipo de tratamientos. Quizá estos parámetros son más apropiados con tratamientos de pulmón o esófago donde el pulmón puede alcanzar valores altos de toxicidad.

En cualquier caso, lo importante de la optimización reside en la comparación entre diferentes esquemas y no en la selección de uno concreto. Observando el ejemplo de la Fig. V. 24 vemos que para la dosis por sesión prescrita (2 Gy) la dosis total óptima (56 Gy) da lugar a una NTCP de 7.9 %, mayor que 6.8 % correspondiente al esquema óptimo total seleccionado (52.9/23x2.3 Gy). Aunque las dosis totales óptimas calculadas para cada dosis por sesión pudieran parecer excesivas para el Oncólogo RT, la información que nos parece más importante en la optimización es que el esquema elegido 52.9/23x2.3 Gy tiene “margen de mejoría” ya que estamos tres sesiones por encima de la dosis equivalente al esquema prescrito por el médico (como se indica con el término **Dtot equivalente al esquema original**), cuya dosis considera suficiente para controlar el tumor. Esto se ve claramente, ya que $(52.9-46)/2.3=3$. Es decir, se podría considerar el esquema 46Gy/20x2.3 Gy ya que tendríamos la dosis total equivalente

prescrita por el médico y una toxicidad mucho menor que 6.8 % y también menor a la que se obtendría con tres sesiones menos que las 28 que corresponderían a la dosis total óptima de 56 Gy para una dosis por sesión prescrita de 2 Gy, es decir 50/25x2 Gy. Este tipo de lecturas es lo que nos parece más aplicable a la práctica clínica. En cualquier caso, este tipo de razonamientos han de ser analizados muy cuidadosamente por el Radiofísico y el Oncólogo RT, considerando todos los factores relacionados con la radiación o no que puedan influir en la respuesta del tratamiento. Por supuesto, se ha de estar seguro de que la tolerancia en el OAR más limitante no se supera, utilizando todos los indicadores que tenemos para evaluarlo: cálculos de NTCP, la distribución de dosis del plan y las relaciones dosis-volumen del histograma.

Por otro lado, y con respecto a otras aplicaciones que también realizan una optimización en el esquema de tratamiento, la decisión en LQlab está basada en diferencias entre valores TCP y NTCP y no valores concretos de TCP y NTCP. Para basar la decisión en valores concretos de estos índices radiobiológicos es necesario tener muy poca incertidumbre en los parámetros radiobiológicos de tumores y tejidos sanos, cuestión difícil de asumir ya que las incertidumbres siguen siendo altas. La inclusión de la gEUD combinado con el PSC es una opción que puede paliar estas incertidumbres. También, LQlab parte del valor de la dosis prescrita por el Oncólogo Radioterápico y que se supone está “ajustada” teniendo en cuenta otros posibles tratamientos complementarios (cirugía, quimioterapia, etc.), el estado general del paciente, la edad, etc. Por todo esto, esta dosis de prescripción nos parece importante y ha de servir de referencia para la optimización, como hace LQlab al partir de la DBE del esquema prescrito.

V.5 CONCLUSIONES

Es este capítulo se defiende que el fraccionamiento de un tratamiento radioterápico debe estar sujeto a un proceso de optimización. Si entre dos tratamientos diferentes, con la misma dosis de prescripción, el OAR que más se irradia lo hace mucho menos en un tratamiento que en otro, lo razonable sería que estos planes no mantuvieran la misma dosis por sesión. El que menos se irradia tiene “margen” para buscar un esquema mejor. La conclusión principal de este trabajo sería que la prescripción de dosis no habría que hacerla en valores de dosis física, sino en valores de DBE de modo que la dosis total física se obtendría tras el proceso de optimización del fraccionamiento. Es decir, la prescripción de dosis se haría a posteriori, una vez optimizado el plan, utilizando los HDV resultantes como entrada para el módulo de optimización del fraccionamiento. Con esta herramienta el Oncólogo Radioterápico podría decidir entre varios esquemas alternativos, elección que, por supuesto, está supeditada al historial clínico del paciente y, en particular, a la posibilidad o no de tener otros tratamientos complementarios adyuvantes o concomitantes que puedan influir en los efectos de la radioterapia, como podría ser la quimioterapia. También es necesario recordar que para tratar con dosis por sesión altas es necesario contar con un sistema de inmovilización apropiado y un sistema de imagen que te permita realizar radioterapia con imagen guiada. Por tanto, se ha de ser conscientes de las limitaciones que imponen tanto la historia del paciente como las limitaciones técnicas que se tienen en el Servicio donde se imparte el tratamiento.

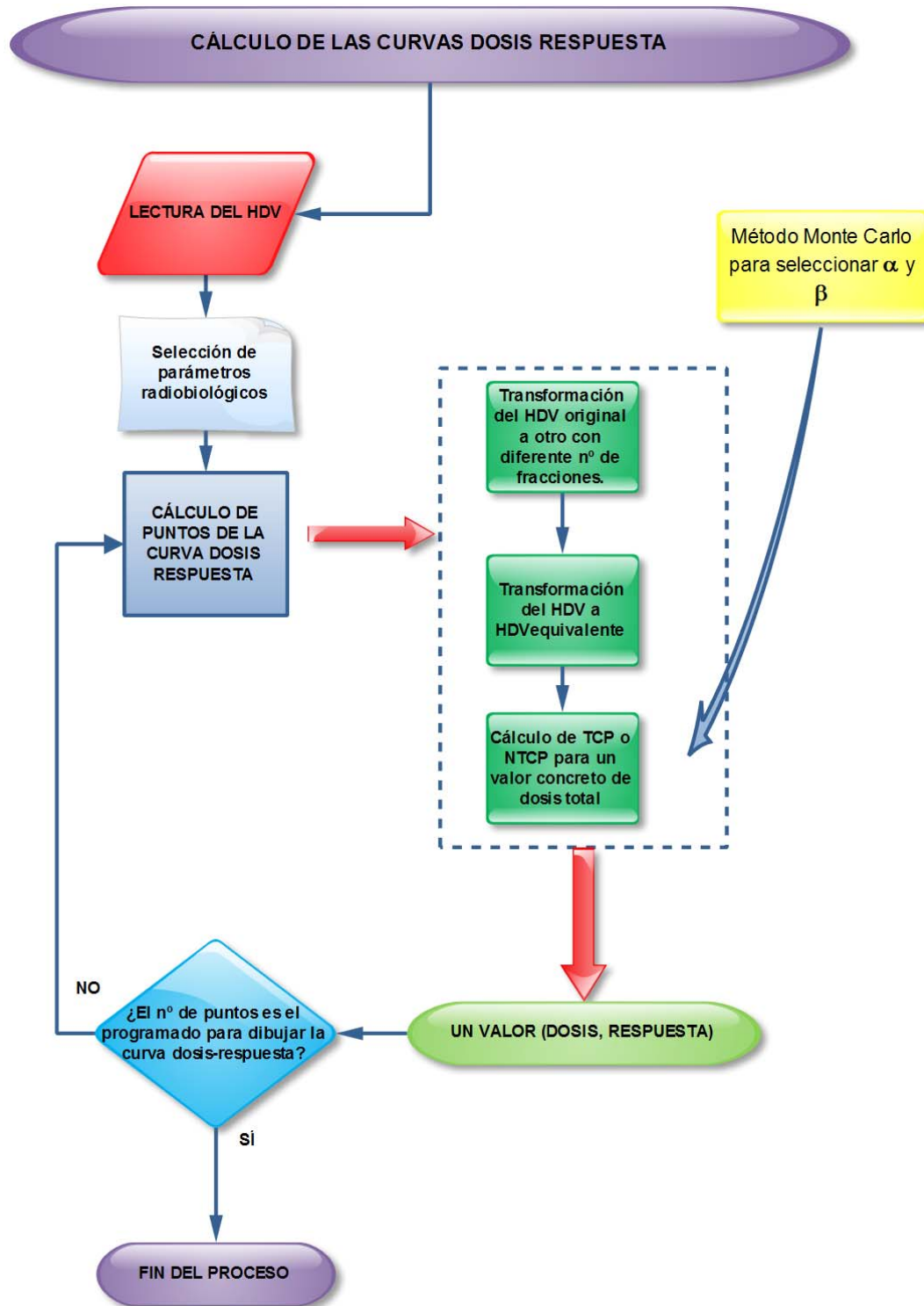
Un fraccionamiento óptimo calculado que dé lugar a un número de sesiones menor que la prescripción inicial conllevaría a un tratamiento más cómodo para el paciente, ya que su asistencia al hospital para radioterapia se verá reducida. Por otro lado, y desde el punto de vista de la gestión, se cumpliría con una eficiencia en la administración del

tratamiento y una optimización de los recursos del servicio. Por el contrario, si el resultado da lugar a un número mayor de sesiones, habría que pensar que, con el esquema de prescripción original, se asume un alto riesgo de complicación en tejidos sano y esto debería servir para reconsiderar la planificación o asumir el riesgo o aceptar un aumento en el número de sesiones, prolongando de este modo el tiempo total de tratamiento. En cualquier caso, un proceso de búsqueda del fraccionamiento óptimo es un indicador más de una mayor calidad de los tratamientos en RT.

Por último, desde el punto de vista de la docencia, la formación en radiobiología para especialistas en Radiofísica Hospitalaria y Oncología Radioterápica puede tener en este tipo de programas una herramienta para entender y manejar los modelos radiobiológicos, con el fin de predecir la respuesta de los tumores y los tejidos sanos a diferentes planes, diferentes esquemas y distintos parámetros radiobiológicos de tejidos y tumores.

ANEXO V

Mapa del proceso del cálculo de las curvas dosis-respuesta.



VI. CONCLUSIONES

Este trabajo se centra en la elaboración de una aplicación informática, LQlab, que sirva para la optimización de los tratamientos radioterápicos desde un punto de vista radiobiológico, ofreciendo mejoras de cálculo en las diferentes funciones que intervienen.

1- La aplicación LQlab cuenta con un módulo de cálculo de la dosis biológica equivalente que se ha mostrado como una herramienta flexible que puede ofrecer diferentes soluciones para la gestión de interrupciones, errores en los tratamientos o, simplemente, cambio en los fraccionamientos por diferentes cuestiones clínicas.

2- En los casos donde los valores α/β de los tejidos a analizar sean pequeños, el fraccionamiento juega un papel importante en el efecto biológico y los histogramas dosis volumen (HDV) se deberían complementar con los llamados HDV equivalentes a 2 Gy, con el fin de aplicar las tolerancias comúnmente aceptadas de manera correcta. El nuevo método introducido en LQlab para determinar los HDV equivalentes presenta ventajas de uso en la práctica clínica tanto por sus resultados, más acordes a la realidad que otros métodos anteriores, como por suministrar una información más completa para tener en cuenta las tolerancias de los órganos de riesgo a considerar.

3- La aplicación también permite calcular la dosis uniforme generalizada equivalente a 2 Gy y como varía ésta según la distinta forma de calcular el histograma dosis volumen.

4- La intervariabilidad de pacientes en términos de radiosensibilidad se describe de manera más completa en el cálculo de la probabilidad de control tumoral (TCP) cuando se utiliza una distribución de probabilidad para el parámetro α y otra para el parámetro β . LQlab realiza estos cálculos utilizando la distribución de Weibull para obtener los valores de α y de β . Los resultados obtenidos en el cálculo de la TCP son, teóricamente, más acordes con la realidad ya que, desde un punto de vista radiobiológico, el modelo con el cociente α/β variable permite una mayor versatilidad a la hora de definir un tumor a partir de sus parámetros pues se puede encontrar diferentes valores del cociente α/β para un mismo tumor dependiendo, por ejemplo, del grado de hipoxia en el que se encuentren sus células.

5- Para el cálculo de la probabilidad de complicaciones en el tejido normal (NTCP) LQlab cuenta con un modelo de cálculo fenomenológico (modelo LKB) y otro mecanicista (Modelo de la Serialidad Relativa basado en la estadística de Poisson y el modelo LQ), para que el usuario pueda elegir uno u otro en función de las bondades de cada uno de ellos. Se encuentran diferencias importantes cuando comparamos diferentes modelos de cálculo ya que cada modelo tiene su propio conjunto de parámetros asociados a una complicación que son difícilmente comparables a los usados por otro modelo para la misma complicación. Por tanto, sería necesario disponer de parámetros representativos para los diferentes modelos de cálculo de NTCP y órganos críticos basados en la experiencia acumulada por distintas instituciones para incorporarlos a la práctica clínica de forma cada vez más fiable. Pese a las diferencias de resultados obtenidas con los diferentes modelos o parámetros, la aplicación resulta útil a la hora de optimizar planificaciones de tratamientos radioterápicos teniendo en cuenta la comparación de resultados de la NTCP entre los distintos planes considerados. Es decir,

nos parece más relevante la diferencia relativa de los valores NTCP entre diferentes planes que el valor absoluto NTCP que se obtiene para cada plan.

6- La forma de transformación del histograma dosis volumen a otro equivalente a 2 Gy, influye de manera significativa en el valor de NTCP obtenido, aumentando esta influencia cuanto mayor es la heterogeneidad de la distribución de dosis en la estructura normal considerada.

7- La aplicación LQlab reproduce bien los resultados de cálculo de la probabilidad de control tumoral y de la probabilidad de complicaciones en el tejido normal de algunos sistemas de planificación comerciales, cuando usa el mismo modelo de cálculo y los mismos valores de parámetros que intervienen en el mismo.

8- El fraccionamiento de un tratamiento radioterápico debería estar sujeto a un proceso de optimización. LQlab lleva a cabo este proceso determinando el esquema de fraccionamiento que conduce al valor máximo de la probabilidad de control tumoral sin complicaciones (PSC). El punto de partida de este proceso es el valor de la DBE del esquema prescrito por el oncólogo radioterápico, ya que este valor se utiliza para transformar los HDV de una dosis por sesión a otra. En este proceso de optimización también puede emplearse el indicador gEUD cuando las incertidumbres de los parámetros radiobiológicos utilizados para la evaluación de la TCP y NTCP sean excesivas.

La conclusión es que la prescripción de dosis no habría que hacerla en valores de dosis física, sino en valores de dosis biológica efectiva, de modo que la dosis total física se obtendría tras el proceso de optimización del fraccionamiento. Es decir, la prescripción de dosis se haría a posteriori, una vez optimizado el plan a partir de los histogramas dosis volumen del plan radioterápico. Con esta herramienta, el Oncólogo Radioterápico podría decidir entre varios esquemas alternativos, elección que, por supuesto, está supeditada a otros elementos que influyen en los efectos de la radioterapia, como podría ser la quimioterapia. En cualquier caso, un proceso de búsqueda de fraccionamiento óptimo es un indicador más de una mayor calidad de los tratamientos en RT.

9- La aplicación LQlab también tiene aplicación en la docencia, en la formación en el campo de la radiobiología de los residentes en Radiofísica Hospitalaria y Oncología Radioterápica, ya que es una herramienta útil para entender y manejar los modelos radiobiológicos que predicen la respuesta de los tumores y los tejidos sanos a diferentes planes, diferentes esquemas y distintos parámetros radiobiológicos de tejidos y tumores.

VI. 1 Perspectivas futuras

No cabe duda de que en cuestiones de software aplicado a la radiobiología queda mucho por hacer. Una de las grandes cuestiones, quizá responsable de que los cálculos radiobiológicos no tengan más relevancia en los tratamientos radioterápicos, tiene que ver con las incertidumbres de los parámetros radiobiológicos. En el futuro, un conjunto robusto de parámetros basado en datos clínicos con un manejo estadístico muy riguroso puede ayudar a solventar esta carencia. Esto no puede ser un trabajo individual sino que ha de derivar del trabajo conjunto de diferentes grupos de trabajo para lograr tener una base de datos fiables. Por otro lado, el objetivo a cumplir sería que los parámetros asociados a las radiosensibilidades se pudiesen derivar de manera individual para cada

paciente. Por ejemplo, los dosímetros biológicos basados en la relación número de aberraciones cromosómicas y dosis impartida convendrían que contasen con procesos que se apliquen de manera rutinaria para que formaran parte de la cadena de procesos que conforman la radioterapia.

También hay mucho trabajo hecho que, por la razón que sea, no ha cuajado dentro de la práctica radioterápica y que, desde el punto de vista teórico, me parecen de gran utilidad. Me refiero al uso de matrices de dosis que dan lugar a los llamados HDV espaciales (Zhao y cols. 2010) y que solucionan la principal crítica que se hace a los HDV “convencionales” que es la falta de información espacial que estos últimos tienen. También me refiero a la posibilidad de realizar una prescripción “adaptativa”, variando la dosis por fracción cada día, basándose en la anatomía observada del tumor y en el aumento de la proliferación tumoral en la fase avanzada el tratamiento (Ramakrishnan, 2013).

Como consecuencia de lo dicho anteriormente, creo que algo que es necesario que ocurra en el futuro consiste, también, en la concienciación por parte de Oncólogos Radioterápicos y Radiofísicos de que la radiobiología es la base de la Radioterapia y la fuente a la que hay que acudir cuando se necesitan cambios en los tratamientos con radiaciones. Este impulso sería el primero necesario para que sean fructíferos los esfuerzos que, desde otras especialidades, se vienen realizando.

REFERENCIAS

Adamus-Gorka M, Mavroidis P., Lind B. K. and Brahme A, 2011. Comparison of Dose Response Models for Predicting Normal Tissue Complications from Cancer Raditherapy: Application in Rat Spinal Cord. *Cancers*, 3, 2421-2442.

Adamus-Gorka M. 2008. Improved Dose response modeling for normal tissue damage and therapy optimization. Division of Medical Radiation Physics Department of Oncology-Pathology Stockhom Universtity and Karolinska Institutet.

Ågren, A. K., Brahme, A., Turesson, I., 1990. Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol, Biol Phys* 19, 1077-1085.

Ågren-Cronqvist A. K., Quantification of the response of heterogeneous tumours and organized normal tissues to fractionated radiotherapy. Stockholm University, Department of Medical Radiation Physics Stockholm.

Baredsen GW, 1982. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 1981-1997.

Bentzen S.M., Skoczylas J.Z., Bernier J., 2000. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int. J. Radiat. Biol.*: 76, 453-462.

Bentzen, S.M., Constine L.S., Deasy J.O., Eisbruch A., Jackson A., Marks L.B., Ten Haken R.K., Yorke E.D., 2010. Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 76: S3-S9, Supplement.

Brown, J. M., Carlson D. J. and Brenner D. J., 2014. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More Than the 5 Rs involved? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, Vol. 88, N°2, pp.254-262.

Brenner, D. J. and E. J. Hall, 1991. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20:181-190.

Brenner, D. J. and E. J. Hall. 1999. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43(5):1095-1101.

Burman C., G. J. Kutcher, B. Emami and M. Goitein. 1991. Int. J. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol.21, 123-135.

Canavos G. C. 2003. Probabilidad y Estadística. Aplicaciones y Métodos. McGraw-Hill.

Dale RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C, Sinclair JA. 2002. Practical Methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules. *Clinical Oncology* 14: 382-393.

Delenay G., Jacob S., Feathestone C. y Barton M, 2005 The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical

guidelines. *Cancer* 104: 1129-37.

Deore SM, Shrivastava SK, Supe SJ, Viswanathan PS, Dinshaw KA. 1993. Alpha/beta value and importance of dose per fraction for the late rectal and recto-sigmoid complications. *Strahlentherapie und Onkologie*: 169:521-6.

Dryzmala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W and Urie M. 1991. Dose-Volume Histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Vol.21, pp71-78.

Ebert M. A. 2000. Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators. *Phys. Med. Biol.* 45, 441-457.

Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L., Goitein M., Munzenrider J.E., Shank B., Solin L.J., Wesson M. 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*: 21, 109-122.

Fowler JF. 1986. Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues: can proliferation rate be used? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 641:645.

Fowler JF. 1989. The Linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 62, 679-694.

Fowler JF. 2010. 21 years of Biologically Effective Dose. *The British Journal of Radiology*, 83, 554-568.

Fowler, JF. 1988. Dose Rate Effects in Normal Tissues: 26-40 in *Brachytherapy 2*. R. F. Mould (ed.), *Proceedings of the Brachytherapy Working conference 5th International Selectron Users Meeting*. The Netherlands. Nucletron International B. V.

Graham M.V., Purdy J.A., Emami B., Harms W., Bosch W., Lockett M.A., Perez C.A. 1999. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small cell lung cancer (NSCLC): *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 323-329.

Guirado D. 2001, *Métodos Computacionales en Radiobiología*. En: *Avances en Física Médica*. Editado por Galán P, Góngora F, Carrasco JL, et al. Málaga: Fundación Carlos Haya, 182-232.

Hall, E. J., Giaccia, A. J., 2006. *Radiobiology for the Radiologist*, sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Hedin E., Bäck A. 2013. Influence of different dose calculation algorithms on the estimate of NTCP for lung complications. *Journal of applied clinical medical physics*. Volume 14, number 5.

Hopewell, J. W., Trott, K. R., 2000. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiotherapy & Oncology* 56, 283-288.

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), 2010 *Prescribing, recording and reporting photon-beam Intensity- Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Report N°83, ICRU, Bethesda, MD

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), 2004
Prescribing, recording and reporting electron beam therapy. Report N°71, ICRU, Bethesda, MD

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), 1993
Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report N°50, ICRU, Bethesda, MD.

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), 1999
Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Report N°62, ICRU, Bethesda, MD.

Joiners M.C., 2009 Quantifying cell kill and cell survival. En “Basic clinical radiobiology”. IV Ed. Edited by Joiner M. and van der Kogel A., Hodder Arnold, GB.,pp. 41-55

Joiner M.C., Bentzen S.M. 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. En “Basic clinical radiobiology”. IV Ed. Edited by Joiner M. and van der Kogel A., Hodder Arnold, GB.

Joiner, M. C. 2015. New radiobiology severe/extreme hypo: abandoning the LQ model or integrating it? 3rd ESTRO FORUM ABSTRACT BOOK SP-0506, S247-248.

Jones B., Dale R. G. 2008. Radiobiological compensation of treatment errors in radiotherapy. Br. J. Radiol., 81, 323-326.

Källman, P., Ågren, A. K., Brahme, A. 1992. Tumor and normal tissue response to fractionated non-uniform dose delivery. International Journal of Radiation Biology 62, 249-262.

Kehwar T. S. 2005. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. J. Cancer Res. Ther.: 1, 168-179.

Kutcher G. J., Burman C., Brewster L., Goitein M., Mohan R. 1991. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 21; 137-146.

Kutcher, G. J., Burman C. 1989. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 16, pp. 1623-1630.

Lehmer DH. 1951, Mathematical methods in large-scale computing units, proceedings of a Second Symposium on Large-Scale Digital Calculating Machinery. Cambridge: Havard University Press, 141-146.

Li X.A., Alber M., Deasy J.O., Jackson A., K.W Ken Jee, Marks L.B., Martel, M.K., Mayo C., Moiseenko V., Nahum A.E., Niemierko A., Semenenko V.A., Yorke E.D.

2012. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Med. Phys.* Vol 39, N°3.

Lind, B. K., Nilsson, J., Löf, J., Brahme, A. 2001. Generalization of the normalized dose-response gradient to non-uniform dose delivery. *Acta Oncologica* 40, 718-724.

Ling C.C. y Li X.A., 2005 Over the next decade the success of radiation therapy planning will be judged by the immediate biological response of tumor cells rather than by surrogate measures such as dose maximization and uniformity. *Med Phys.* 32: 2189-2192.

Lyman, J. T. 1985. Complication Probability as assessed from dose volume histograms. *Radiation Research* 104, S13-S19.

Macià i Garau, M., Solé Monné J., Cambra Serés M.J., Monfà Binerà C. y Peraire Llopis M. 2009. Compliance to the prescribed overall treatment time (OTT) of curative radiotherapy in normal clinical practice and impact on treatment duration of counteracting short interruptions by treating patients on Saturdays. *Clin. Transl Oncol.* 11: 302-311.

Macías J., Wals A. 2008. Albireo Target Cygnus X1. Cálculo de Índices Radiobiológicos en Radioterapia Externa. Disponible en [www. Albireotarget.com](http://www.Albireotarget.com).

Malaise, E. P., B Fertil, P. J. Deschavanne, N. Chavaudra and W. A. Brock. 1987. Initial slope of radiation survival curves is characteristic of the origin of primary and established cultures of human tumor cells and fibroblasts. *Radiat. Res.* 11:319-333.

Marks B., Yorke E.D., Jackson A., Ten Haken R.K., Constine L.S., Eisbruch A., Bentzen S.M, Nam J. y Deasy J.O. 2010. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.:* 76, S10-S19, Supplement.

Meeks SL., Buatti JM, Foote KD, Friedman WA, Bova FJ. 2000. Calculation of cranial nerve complication probability for acoustic neuroma radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47 (3) 599-602.

Metcalf P., Kron T. y Hoban P., 2007. *The Physics of Radiotherapy X-Rays and Electrons*. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin.

Munro, T. R., and C. W. Gilbert. 1961. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br J Radiol* 34:246–251.

Nahum AE, 1994. Converting dose distributions into tumour control probability. IAEA, Seminar on Radiotherapy Dosimetry. 27-30; Río de Janeiro.

Nahum AE. y Uzan J., 2012 (Radio)biological optimization of external beam radiotherapy. *Comput. Math. Methods Med.*, article ID 329214, doi:10.1155/2012/329214

Nahum, A.E.1996. Converting dose distributions into tumour control probability, en IAEA-TECDOC-896, *Radiation Dose in Radiotherapy from Prescription to Delivery: Proceedings of a Seminar Held in Rio de Janeiro, Brazil, 27–30 August 1994*, IAEA,

Vienna, pp. 27–40

Niemierko A. 1997. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.*: 24, 103-110.

Niemierko A. 1999. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys* 26: 1101. Abstract WE-C2-9.

Núñez M. I., López E., Pinar B., Guirado D., Guerrero R, Del Moral R., Villalobos M., Lara P. C., Ruiz de Almodóvar J.M., 2008. Sobre la individualización de los tratamientos en oncología radioterápica. *Bol Soc. Esp. Mat. Apl.*, 45, 33-66.

Pedraza Muriel, V. 2006. Bases moleculares y celulares de la radioterapia clínica. *Revisiones en Cáncer*. Vol. 20, 5, 247-260.

Perez CA, Brady LW, Roti JLR. 1997. Overview. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd edn. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers. pp. 1-78.

Pizarro F, Hernández A., 2014. Methods to correct dose-volume histograms based on LQ formalism. *Med. Phys.*: 41: 067101-067103.

Pizarro Trigo F, Font Gómez J. A., Ortega Pardina P., Fernández Cerezo S., García Romero A., Hernández Vitoria A., Millán Cebrián P. E., Canellas Anoz M., Rivas Ballarín M. A., Ruíz Manzano P. 2005. Influencia de la variación del parámetro beta en el cálculo de la probabilidad de control tumoral (TCP). *Revista de Física Médica*. 3. Vol.6.

QUANTEC. 2010. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Conjunto de artículos de diversos autores. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 76, nº3, Supplement, pp: S1-S134

Ramakrishnan J, 2013. Dynamic Optimization of Fractionation Schedules in Radiation Therapy. Ph. D. Thesis. Massachusetts Institute of Technology.

Reaside DE. 1976. Monte Carlo principles and Applications. *Phys Med Biol* 21, 181.

Sanchez-Nieto, B. y Nahum A. E. 2000. BIOPLAN: Software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans. *Med. Dosim.*, 25, 71–76, 2000.

Schallenckamp J.M., Miller R.C., Brinkmann D.H., Foote T., Garces Y.I. 2007. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-Volume correlates. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys.*: 67, 410-416.

Steel G. 2007. Radiobiology of tumours. In *Handbook of radiotherapy physics*. Ed. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J.C. Taylor & Francis.

Steel, G. G. (ED.), 2002. *Basic clinical radiobiology*, third Edition. Arnold.

Terry N., and L. Peters 1992. *Human Tumor Cell Kinetics and Treatment Response*: Th

M. D. Anderson Experience in Prediction of Response in Radiation Therapy Radiosensitivity and Repopulation. B. Paliwal, D. Herbert, J. F. Fowler and T. J. Kinsella (eds), American Association of Physicist in Medicine, American Institute of Physics, pp. 41-52.

Thames HD. 1985. An “incomplete-repair” model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol*; 47: 319-339.

Thames HD. y Hendry JH., 1987. Fractionation in radiotherapy. Taylor and Francis. London.

Uzan J. and Nahum AE. 2009. BioSuite, New Software for Radiobiological Customisation of Dose and Fraction Size in External- Beam Radiotherapy. Presentation at the 10th Biennial ESTRO meeting, Maastricht, The Netherlands, 29 Aug-3 Sep, 2009.

Wang S., Liao Z., Wei X., Liu H.H., Tucker S.L., Hu C.S., Mohan R., Cox J.D., Komaki R., 2006. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 66, 1399-1407.

Wheldon T. E., Deehan C., Wheldon E. G., Barret A. 1998. The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother. Oncol.*: 46, 285-295.

Wigg DR. 2001. Applied Radiobiology and bioeffect Planning. Ed. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin.

Withers H R, Chu A M, Reid B O. 1975. Response of mouse jejunum to multifractionation radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1: 44.

Wu Q., Mohan R., Niemierko A. Schmidt-Ullrich R. 2002 Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 52:224-235

Xiong W, Li J, Ma CM. 2005. Effect of patient variation on standard and hypofractionated radiotherapy of prostate cancer. *Phys Med Biol* ; 50: 1483-92

Yaes R. J. 1989. Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*: 17, 901-905.

Zhao B., Joiner M.C., Orton C.G., Burmeister J. 2010 “SABER”: A new software tool for radiotherapy treatment plan evaluation. *Med. Phys.* 37, 5586-5592